

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 34

*Travail de la Clinique des Maladies Cutanées et Vénériennes
de l'Antiquaille de Lyon*

CONTRIBUTION
à l'Étude Clinique du Néosalvarsan

LA MÉTHODE DE RAVAUT-DUHOT

(Injections concentrées)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Novembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. René COFFINEY

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né à Epinal (Vosges), le 1^{er} Mai 1888



LYON

ANC. IMPRIMERIE WALTENER & C^e

3, Rue Stella, 3

—
1913

Travail de la Clinique des Maladies Cutanées et Vénériennes de l'Antiquaille de Lyon

CONTRIBUTION

à l'Étude Clinique du Néosalvarsan

La Méthode de Ravaut-Duhot (Injections concentrées)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552620_0081

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 34

*Travail de la Clinique des Maladies Cutanées et Vénériennes
de l'Antiquaille de Lyon*

CONTRIBUTION à l'Étude Clinique du Néosalvarsan

LA MÉTHODE DE RAVAUT-DUHOT
(Injections concentrées)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Novembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. René COFFINEY

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né à Epinal (Vosges), le 1^{er} Mai 1888



LYON
ANC. IMPRIMERIE WALTENER & C^{ie}
3, Rue Stella, 3

1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN
J. COURMONT..... ASSESSEUR

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE,
PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales		ROQUE BARD
Clinique obstétricale et Accouchements	}	X...
Clinique ophtalmologique		X...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		FABRE
Clinique des maladies mentales		ROLLET
Clinique des maladies des enfants		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes		LEPINE (J.)
Physique médicale		WEILL
Chimie médicale et pharmaceutique		POLLOSSON (A.)
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL
Anatomie		MOREAU
Anatomie générale et Histologie		GUIART
Physiologie		TESTUT
Pathologie interne		RENAUT
Pathologie et Thérapeutiques générales		MORAT
Anatomie pathologique		COLLET
Médecine opératoire		LESIEUR
Médecine expérimentale et comparée		PAVIOT
Médecine légale		POLLOSSON (M.)
Hygiène		COURMONT (P.)
Thérapeutique		ETIENNE MARTIN
Pharmacologie		COURMONT (J.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...	—

AGRÉGÉS

MM. BARRAL	MM. LATARJET	MM. MOURIQUAND	MM. FROMENT
COMMANDEUR	BRETIN	ARLOING (F.)	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIÉRY
LAROYENNE	THEVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. NICOLAS, *Président* ; M. PAVIOT, *Assesseur* ;
MM. ARLOING et FROMENT, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je leur dédie ces pages, faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MON AMI LE DOCTEUR LUCIEN ROUSSET

A MES BONS CAMARADES D'ÉCOLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

*Professeur de clinique dermatologique et syphiligraphique
à l'Université de Lyon*

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider notre thèse. Nous le prions d'agréer nos plus respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOUTOT

Ex-chef de clinique à la Faculté de Lyon

Nous avons toujours trouvé près de lui un excellent accueil. Il fut pour nous un conseiller éclairé et un guide précieux dans la rédaction de ce travail. Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance.

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

Introduction

Depuis dix ans, l'étude de la syphilis a fait d'immenses progrès.

En 1903, Metchnikoff et Roux ont créé en quelque sorte la syphilis expérimentale.

En 1905, Schaudinn et Hoffmann découvrent l'agent pathogène de cette infection, le *treponema pallidum*.

En 1906, Wassermann fait connaître une réaction humorale qui, pour n'être pas spécifique de la syphilis, n'en a pas moins une valeur diagnostique considérable.

Enfin, Ehrlich, en 1910, dote la thérapeutique d'un remède dont l'efficacité est telle qu'à côté du mercure considéré jusqu'alors comme le spécifique par excellence de la syphilis, il prend d'emblée une place des plus importante, sinon prépondérante.

Mais, après avoir ainsi montré la haute valeur de l'arsénobenzol comme antisypilitique, Ehrlich chercha une forme encore plus parfaite de son produit, forme qui tout en possédant la même activité que celle de son aîné, le salvarsan, réaliserait des conditions de moindre toxicité ; et c'est ainsi que grâce à son inlassable labeur, la thérapeutique s'est, depuis 1911, enrichie d'un nouveau médicament : le néosalvarsan.

Le numéro « 914 », sous lequel on désigne le nouveau produit est le témoin le plus éclatant du travail opiniâtre

que dut fournir le savant allemand pour arriver à cette formule.

Les premières impressions furent excellentes, et presque tous les auteurs s'accordèrent pour lui donner la première place.

Si l'on envisage la toxicité plus faible du produit, l'absence ou le peu d'intensité des réactions, la technique plus simple de la préparation du liquide à injecter, il est certain que cette réputation n'est pas imméritée et personne ne songerait à la contester. Mais, où les divergences d'opinions apparaissent, c'est lorsqu'on aborde l'étude de l'activité thérapeutique du médicament. Il semble qu'à ce point de vue la majorité des syphiligraphes sont actuellement d'accord pour donner tous leurs suffrages au salvarsan.

Dans ce modeste travail, nous n'avons pas voulu autre chose que faire une revue générale et critique, rapide, et cependant aussi complète que possible, de ce qui jusqu'à ce jour a été dit et fait sur le néosalvarsan.

A la clinique syphiligraphique de l'Antiquaille, nous avons pu recueillir un certain nombre d'observations. D'autre part, M. le professeur Nicolas et M. le docteur Moutot, chef de clinique, ont bien voulu nous communiquer leur statistique portant sur 6 à 700 injections de néosalvarsan.

Ce qui fait également l'intérêt de ces observations dont nous publions du reste quelques-unes à la fin de notre travail, c'est qu'elles seront susceptibles de nous faire juges de la valeur d'une technique nouvelle récemment préconisée et introduite dans la pratique par Ravaut et Duhot : celle des injections intra-veineuses en solution concentrée.

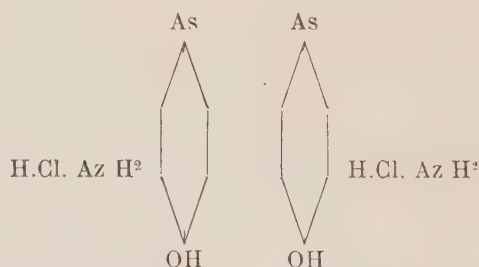
Nous ne voulons point, pour conclure, essayer de classer le néosalvarsan à la place qui lui revient dans la liste déjà longue des médicaments antisypilitiques : ce serait sortir du cadre que nous nous sommes imposé ; mais nous essaierons, après avoir passé en revue les réactions consécutives aux injections, de faire ressortir les avantages et les inconvénients du médicament et de fixer, si possible, les conditions de son emploi dans le traitement rationnel de la syphilis.

CHAPITRE PREMIER

Étude chimique, toxicologique et expérimentale

Le néosalvarsan, au point de vue chimique, est le salvarsan combiné à un autre corps, le formaldehydesulfoxylate de soude : $\text{CH}^2, \text{OH} \cdot \text{O} \cdot \text{SO Na}$.

Le salvarsan :



Contient en effet 2 groupes aminogènes AzH^2 qui peuvent se combiner avec le formaldehydesulfoxylate de soude. La formule représentant cette combinaison est, si nous désignons abrégativement le salvarsan par R. AzH^2 :



Le nouveau produit se présente sous forme d'une poudre jaune ocreuse, un peu plus foncée que le 606 et d'odeur moins caractéristique.

Cette poudre, jaune safran clair, est soluble dans H^2O et les solutions chlorurées faibles ; elle est précipitable au contraire par les solutions fortes.

A l'air, moins stable que le salvarsan, elle s'oxyde assez facilement en donnant à la solution une couleur rouge cerise. Cette altérabilité est plus facilement mise en évidence si on ajoute H^2O : il se fait un léger précipité ocreux fugace, le liquide devient opalescent, puis s'éclaircit, se décolore et prend enfin une belle teinte rouge stable.

De même, la chaleur provoque sur la dissolution une précipitation déjà très visible à 37° .

De ces propriétés chimiques ressortent déjà deux indications pratiques : faire une dissolution extemporanée et à basse température.

Le néosalvarsan contient 21 % d'arsenic, tandis que le 606 en contient 31 %. Il correspond donc au deux tiers de son poids de 606 : une dose de 0 gr. 45 de 606 équivaut donc, au point de vue teneur en arsenic, à une dose de 0 gr. 30 de salvarsan.

*
* *

Le pouvoir toxique du néosalvarsan est nettement inférieur à celui du 606. Les premiers auteurs allemands qui avaient étudié à ce point de vue le nouveau produit d'Ehrlich, l'avaient déjà bien mis en évidence. Kersten un des premiers montra que la dose toxique pour le lapin était 0 gr. 20 par kilogr. ; pour le salvarsan, elle n'était que de 0 gr. 08. Et même ce chiffre peut-il être encore dépassé puisqu'un peu plus tard, Hudelo, Montlaur et Bodineau ont pu injecter ces mêmes doses sans provoquer la mort

et admettent comme dose limite 0,25. Des résultats analogues ont été trouvés en expérimentant sur des souris.

Mais, comme l'ont bien montré Milian, Girauld et Duret, les premiers expérimentateurs ont négligé certaines causes d'erreur cependant très appréciables : tout d'abord, il faut tenir compte du degré de viscosité de la solution injectée aux animaux, qui fait qu'il reste dans les appareils une certaine quantité du produit, le long des tubes de caoutchouc et surtout dans les pores des bougies filtrantes. Aussi, pour éviter cette cause d'erreur, il suffit de faire passer sur la bougie, après filtrat de la solution de néosalvarsan, un peu de sérum pur, 5 c/m cubes, par exemple, qui enlève ce qui peut rester du produit. Une autre cause d'erreur : les bulles d'air. Beaucoup de lapins injectés sont morts, non pas d'intoxication, mais d'embolies gazeuses : le lapin à cet égard est infiniment plus sensible que le chien. Il faut donc se défier de cet accident, particulièrement quand l'animal meurt en cours ou à la fin de l'injection.

Ceci connu, il ressort que la toxicité du néosalvarsan, chez le lapin du moins, ne peut pas être fixée à un chiffre déterminé. Ce taux varie entre certaines limites qui sont comprises entre 0 gr. 44 et 0 gr. 42 par kilogramme. En dessous de 0 gr. 14, il ne meurt pas d'animal. Les décès commencent à apparaître avec 0,14, mais très irrégulièrement de 0 gr. 14 à 0 gr. 27 et deviennent de plus en plus nombreux pour arriver à 100 % à partir de 0 gr. 42. Il est donc moins toxique que le salvarsan pour qui le plateau toxique commence à 0 gr. 10.

Enfin, deux autres facteurs interviennent encore dans les variations de la toxicité :

1) *Volume de l'excipient* : La toxicité augmente avec le volume de l'excipient ;

2) *Nature de l'excipient* : L'eau distillée pure serait le plus nuisible des excipients. L'eau chlorurée sodique à 4 p. 1000 est au contraire un excellent excipient. L'eau glycosée isotonique lui est inférieure.

*
* *

Voilà le fait palpable, grossier, que décèle l'expérience, mais moins intéressant sans doute pour le praticien qui cherche non pas à connaître la dose mortelle, mais à avoir une évaluation exacte de celle qu'il pourra introduire dans un organisme sans craindre aucune réaction toxique immédiate ou tardive.

Or, si tout le monde s'est d'abord mis d'accord pour déclarer nulle la toxicité immédiate du néosalvarsan qu'on a pu administrer à des doses de 2 gr., de huit jours en huit jours, et même plus ; si, à part la diarrhée et quelques vomissements passagers, on pouvait espérer posséder un médicament absolument inoffensif même à très fortes doses, la toxicité tardive vint démontrer que la dose thérapeutique avait cependant été dépassée.

Dès le commencement de 1912, Duhot, Milian et d'autres ont signalé le danger des injections trop fortes et répétées à de trop courts intervalles. « Mes expériences, dit Duhot, ont prouvé qu'on ne peut dépasser la dose de 5 gr. de néosalvarsan en dix jours, sans risquer de provoquer une accumulation du médicament et la production d'une intoxication arsenicale grave. La raison pour laquelle certains malades ont pu recevoir des doses trop fortes, c'est

que, au cours des expériences, les manifestations nerveuses ne se sont déclarées que quinze à vingt-cinq jours après la cessation de la cure et qu'aucune indication antérieure n'était donnée sur la toxicité éloignée du médicament. »

Ce sont surtout les nerfs périphériques et aussi les centres spinaux inférieurs qui sont touchés : les centres nerveux supérieurs, les méninges, ainsi que tous les autres organes semblent rester complètement indemnes.

Les premiers expérimentateurs, avons-nous dit, ne virent tout d'abord que la toxicité tardive du médicament. En réalité, on ne tarda pas à enregistrer un certain nombre de cas, parfois mortels, où l'intoxication arsenicale se déclara beaucoup plus rapidement. Ces accidents engagèrent alors à une plus grande prudence dans l'administration du médicament et on réduisit progressivement les doses, en même temps qu'on augmentait l'intervalle des injections.

Plus loin, à propos de la posologie du néosalvarsan, nous verrons qu'entre certaines limites bien fixées à l'heure actuelle, l'usage du 914 est à peu près sans danger.

Ce qu'il faut retenir de ces notions préliminaires, c'est la connaissance de phénomènes toxiques, les uns immédiats, les autres tardifs, résultant de l'accumulation de doses trop fortes ou trop répétées, et qui se révèlent tardivement neurotropes.

* * *

Comme tous les médicaments doués d'une grande puissance, le 914 peut être une arme à deux tranchants.

Nous ne nous étendrons point sur la liste des contre-indications, car c'est celle du salvarsan lui-même, et elle

est connue de tous. Réduite à sa forme la plus simple, elle comprend : l'insuffisance rénale ou urémie, l'insuffisance hépatique, les affections cardio-vasculaires et les lésions hémorragipares, les lésions des capsules surrénales (Milian), de la peau (Goubeau), l'artério-sclérose généralisée, les lésions anciennes et étendues des centres nerveux et tous les états cachectiques avancés (diabète grave, tabès, paralysie générale).

Cependant, bien souvent, les contre-indications ne sont que relatives : avec prudence, en réduisant les doses, en augmentant l'intervalle entre deux injections, le néosalvarsan peut être injecté. Il convient de rappeler aussi que contrairement au mercure il ne paraît pas avoir, à doses modérées, une action sur le rein.

CHAPITRE II

Les Techniques

La méthode de Ravaut-Duhot

Le praticien dispose de plusieurs procédés pour faire pénétrer le néosalvarsan dans l'organisme. Le meilleur, et nous le démontrerons, est celui des injections intra-veineuses en solution concentrée. Il nous faut cependant passer en revue les autres procédés.

Comme pour le 606, plusieurs voies ont été essayées pour la pénétration du médicament :

- 1° Voie intra-musculaire ;
- 2° Voie cutanée ;
- 3° Voie sous-cutanée ;
- 4° Voie digestive ;
- 5° Voie rachidienne .
- 6° Voie veineuse.

* * *

VOIE INTRA-MUSCULAIRE. — Un des premiers avantages du médicament, venant de sa neutralité, parut être la possibilité de l'employer en injections intra-veineuses. Schreiber, dès ses premiers essais, recommandait l'injection d'une solution de 1 gr. 50 dans 20 c/m cubes d'eau dis-

tillée, précédée d'une injection de novocaïne à 1 p. 200 pour atténuer la douleur.

Puis, quand on en vint à l'emploi de doses moins élevées, on réduisit également la dose du solvant et on arriva à injecter 0 gr. 15 dans 2 à 5 c/m cubes. On fait alors l'injection totale en deux temps, de façon à injecter 0 gr. 15 dans chaque fesse. Les injections sont renouvelées tous les huit jours.

L'injection intra-musculaire est, d'habitude, extrêmement douloureuse. Il est rare que cette douleur persiste plus de douze heures, mais elle est parfois si aiguë que les malades ne veulent plus à aucun prix s'y exposer. Toutefois, nous avons observé une tabétique chez laquelle l'injection intra-musculaire n'était suivie d'aucun phénomène douloureux ; et tandis qu'elle présentait une très vive réaction après une première administration de néosalvarsan par voie rectale, elle subit sans rien accuser 7 injections consécutives dans la région fessière. Il ne nous a pas été donné de pouvoir renouveler l'expérience sur d'autres tabétiques : du reste, cette femme présentait des troubles de la sensibilité assez nets et peut-être faut-il mettre cette absence de réaction sur le compte de l'hypoesthésie.

Pour supprimer ces phénomènes douloureux on essaya des *préparations huileuses*. Mais le néosalvarsan s'incorpore difficilement dans l'huile ; il forme facilement des grumeaux qui oblitèrent les aiguilles ; pour y remédier, Balzer eut recours à un excipient préparé par Lafay. Cet excipient est composé de la manière suivante :

Graisse de laine anhydre, purifiée et stérilisée. . . . 1 partie
Huile d'œillette froissage lavée à l'alcool et stéril. . . 9 —
Ajouter : camphre 20 %

Balzer emploie des ampoules contenant exactement 0 gr. 30 de néosalvarsan incorporés dans 1 c/m cube d'huile. Les injections sont faites dans le dos (région lombaire) ou dans la fesse ; on enfonce une aiguille de chaque côté et on injecte ensuite dans chaque aiguille 1 c/m cube 5 d'huile, soit 0 gr. 15 de néosalvarsan.

Ce procédé est beaucoup moins douloureux que le précédent, mais suffisamment cependant pour que beaucoup de malades se refusent au traitement.

A la suite des injections, il persiste parfois, pendant quelque temps, un noyau induré, assez douloureux dans la station assise et couchée. Dans certains cas, comme l'ont montré MM. Nicolas et Moutot, ces indurations se terminent par des nécroses, des abcès plus ou moins étendus. Ces inconvénients indéniables sont suffisants pour contrebalancer les avantages que peut présenter la méthode : action moins massive et moins brutale, résorption progressive et durable du médicament.

Enfin, on n'est jamais sûr que la totalité de la substance médicamenteuse ait bien pénétré dans l'organisme.

C'est pourquoi la plupart des syphiligraphes ont abandonné cette méthode dans la pratique courante et la réservent à certains cas, comme par exemple, la pusillanimité extrême de certains malades qui se refusent à subir une ponction veineuse, l'invisibilité ou la petitesse du réseau veineux superficiel.

Chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants, la voie intra-musculaire est la seule possible : elle donne du reste d'excellents résultats.

VOIE CUTANÉE. — La voie cutanée, par l'intermédiaire de pommades, de collutoires, de poudres, n'a pas été à notre connaissance essayée avec le néosalvarsan. Elle le fut par contre avec le 606 (pommades de Jakimow et Kohl-Jakimowa, collutoires glycélinés de Netter, poudre de Roger). Cette médication est apparue comme étant d'un emploi très commode, mais d'une efficacité inconstante et insuffisante.

* *

VOIE SOUS-CUTANÉE. — Comme pour le 606, cette voie est à rejeter complètement. La pénétration de la solution arsenicale, même la solution neutre du 914, cause une infiltration très douloureuse et amène secondairement des phénomènes de nécrose très difficiles à traiter. Du reste, point n'est besoin d'une grande quantité de liquide dans le tissu cellulaire pour produire ces phénomènes : l'issue de quelques gouttes dans le tissu voisin du vaisseau au cours d'une injection intra-veineuse suffit à les provoquer.

Récemment, Wechselmann a préconisé comme non douloureuses et d'une technique facile les injections sous-cutanées en solution concentrée au taux de 0 gr. 1 de néo par centimètre cube de solution de chlorure de sodium. Les résultats obtenus par ceux qui ont essayé cette pratique n'ont pas été favorables à la méthode.

* *

VOIE DIGESTIVE. — Cette voie a été surtout utilisée avec le salvarsan. L'arsenobenzol, *per os*, n'a donné aucun résultat satisfaisant. L'estomac traduit son intolérance par des douleurs et des troubles fonctionnels parfois durables ;

d'autre part, l'absorption est mal connue, très probablement incomplète.

Les sels d'Ehrlich ont été aussi administrés en lavements : les résultats ne sont pas très satisfaisants au point de vue thérapeutique : l'action du médicament est lente à se manifester ; en tous cas, les réactions sont généralement atténuées, bien que nous ayons observé une diarrhée persistante chez une malade qui avait reçu 0 gr. 45 de néosalvarsan par voie rectale.

Chez les enfants, en raison de la difficulté de la ponction veineuse, cette voie pourra être employée avec avantage, sauf en cas d'extrême urgence. MM. Weil et Mouriquand y ont eu recours avec succès dans le traitement de la chorée par le 606.

* * *

VOIE INTRA-RACHIDIENNE. — L'idée d'emprunter cette voie revient à Wechselsmann, qui a montré que les altérations du liquide céphalo-rachidien pouvaient apparaître d'une manière très précoce, après l'apparition de la roséole, pendant le chancre. Il était donc très rationnel d'aller porter l'agent antisyphilitique au contact immédiat des éléments nerveux déjà lésés. Sur 4 sujets, dont 2 adultes et 2 nourrissons, il a pu introduire sans aucun accident du néosalvarsan dans le canal rachidien. Il a injecté chez l'adulte 7 et 4 c/m cubes d'une solution aqueuse contenant 0 gr. 15 de néosalvarsan ; chez les nourrissons, 1 c/m cube 5 d'une solution contenant 0 gr. 015 ont été très bien tolérés.

Les expériences de Camus n'ont pas été favorables à cette méthode. Hower, Swift et Elliès ont combiné d'une façon

assez originale les deux voies vasculaire et intra-rachidienne.

Ils injectent d'abord le néosalvarsan dans la veine ; une heure après ils font une saignée à leur malade, séparent le sérum, le diluent à 40 % et l'injectent dans le liquide céphalo-rachidien. Leurs observations sont encore trop peu nombreuses pour qu'on puisse être fixé sur la valeur de ce procédé.

* * *

VOIE INTRA-VEINEUSE. — C'est la voie de choix. Sans doute, elle réclame des soins d'asepsie et de préparation plus grands, mais c'est certainement celle qui donne le moins de mécomptes au praticien.

Bien faite, l'injection intra-veineuse est absolument indolore, à part, du moins, la légère piqûre indispensable pour ponctionner la veine.

La totalité du médicament passe ainsi dans l'organisme et le médecin a la connaissance exacte de la quantité utilisée.

Le salvarsan ne coagulant point les albumines, il n'y a aucune atteinte de la paroi veineuse, aucun danger de phlébite et d'infection.

Existe-t-il des inconvénients pour compenser ces avantages ? Il n'y a aucun inconvénient au sens propre du mot, il y a seulement un ensemble de précautions à prendre, mais précautions à la vérité indispensables puisqu'il s'agit de la pénétration d'une substance étrangère au sein du torrent circulatoire.

Outre les conditions premières d'asepsie cutanée et instrumentale, faciles à réaliser, une question beaucoup plus

importante se pose : celle de l'inocuité de la substance injectée. Or, à cette question nous sommes déjà en mesure de répondre : le néosalvarsan, au point de vue chimique, est peu toxique, du moins dans des limites assez larges. Mais, à côté du médicament lui-même, il y a à considérer son dissolvant ; or, c'est surtout de la considération du rôle pathogénique du solvant dans les réactions du néosalvarsan qu'est née la pratique des injections en solution concentrée que nous allons maintenant étudier.

La méthode de Ravaut-Duhot. — C'est à Ravaut que revient le mérite d'avoir vulgarisé en France et perfectionné la pratique des injections de néosalvarsan en solution concentrée. A la même époque, Duhot, de Bruxelles, a préconisé la même technique et montré les avantages incontestables de la méthode. Il nous paraît juste de réunir leurs deux noms pour désigner la technique dont ils sont les promoteurs.

L'idée des injections d'arsénobenzol en solution concentrée n'est pas nouvelle. Cette idée revient au D^r Fedhe, de Berlin. Emery la reprit : les résultats avec le salvarsan furent mauvais, car l'obligation d'alcaliniser fortement la solution pour éviter les crises nitritoïdes la rendait facilement caustique en raison de sa concentration et déterminait ainsi des périphlébites ; avec le néosalvarsan cet inconvénient n'existait plus, et depuis longtemps il réduisait la quantité du liquide à injecter à 40, 30 et même 20 c/m cubes, pour une dose de 0 gr. 45 de néosalvarsan.

L'étude des réactions du 914, au point de vue pathogénique, les fait dériver de trois facteurs : la technique, le

médicament et le malade. C'est le désir de perfectionner le premier en diminuant considérablement le rôle des éléments qui entrent en jeu dans la pratique des injections qui a été le véritable but de cette méthode.

Tout d'abord, les impuretés microbiennes de l'eau furent à juste titre incriminées. Il fut facile d'y remédier. Puis ce furent les impuretés chimiques (sels de plomb, silicates alcalins, bicarbonate de chaux, magnésie, cuivre) préexistant dans l'eau ou provenant de la désintégration des appareils distillateurs ; puis ensuite on suspecta le chlorure de sodium destiné à rendre isotonique la solution. C'est pourquoi on substitua aux solutions salines les solutions aqueuses d'eau distillée. Gastou et Ferreyrolles ont même essayé les dissolutions de néosalvarsan dans l'eau de la Bourboule qui, par ses propriétés bio-physiques et sa teneur en arsenic, leur parut être utile dans le traitement de la syphilis. Ils ont eu, paraît-il, d'assez bons résultats ; malgré tout, leur méthode n'a pas prévalu et c'est aux solutions d'eau distillée que l'on s'adresse de préférence.

On injecte alors le néosalvarsan dans 120 à 150 c/m cubes d'eau distillée. Mais ce n'est pas sans inconvénients que l'on introduit dans le milieu sanguin une aussi grande quantité d'eau distillée. Cette solution est fortement hémolytique et on a même prétendu que les albumines mises en liberté par cette hémolyse finissaient, après des injections répétées, par déterminer des phénomènes d'anaphylaxie.

Voilà donc une série de facteurs différents, mais dont chacun peut avoir un rôle dans la pathogénie des réactions d'injection. S'il est facile d'en éliminer certains, comme le chlorure de sodium, il l'est beaucoup moins de se débarrasser d'autres comme les impuretés minérales et l'action

hémolytique de l'eau distillée. Il paraît logique d'y remédier en restreignant simplement la quantité de l'excipient.

« Il est, dit Ravaut, un premier fait facile à vérifier et qui montre bien que le chlorure de sodium que nous employons pour les solutions altère le médicament, c'est le suivant : si l'on prépare trois solutions de néosalvarsan, l'une dans de l'eau distillée, l'autre dans du sérum à 4/1.000 et la troisième dans du sérum à 7/1.000, et que l'on prélève sur chacune d'elles une petite portion que l'on met à l'abri de l'air pour éviter les phénomènes d'oxydation, on constate qu'au bout de vingt-quatre heures la solution dans l'eau distillée est restée limpide, alors que les deux autres se sont troublées. Les jours suivants, les différences sont encore plus accentuées. »

Le chlorure de sodium altère donc les solutions de néosalvarsan au bout de quelques heures et cette raison paraît suffisante pour en proscrire l'emploi.

Comment éviter l'action hémolytique de l'eau distillée ? Ravaut, recherchant à quel taux les solutions de néosalvarsan dans l'eau distillée ne sont plus nocives pour les globules rouges, a constaté qu'il faut employer les proportions suivantes :

10 c/m d'eau distillée pour les doses de 0 gr. 45 et 0 gr. 60	
15 c/m	— . — 0 gr. 75 et 0 gr. 90

En réalité, ces proportions peuvent encore être diminuées sans inconvénient et 10 c/m cubes suffisent largement pour une dose de 0 gr. 70 de néosalvarsan ; les quantités de 5 à 8 c/m cubes sont suffisantes pour les doses courantes de 0 gr. 45 à 0 gr. 75.

Technique. — Dans un flacon gradué et préalablement stérilisé, on verse la quantité d'eau nécessaire. On peut se servir d'eau bidistillée en atmosphère d'azote et conservée dans des ampoules de verre scellées à la lampe. Mais de l'eau distillée simple peut parfaitement remplir le même emploi ; il suffit de la faire bouillir avant d'en faire usage de façon à chasser l'air. Peut-être même, à défaut d'eau distillée, une eau suffisamment pure peut-elle être employée. On ajoute alors la poudre de néosalvarsan qui se dissout instantanément. A l'heure actuelle, on dispose d'ampoules de 914 remplies avec de l'azote et de capacité suffisante pour contenir le solvant. On y ajoute doucement l'eau, le gaz est déplacé et la solution se fait à l'abri de l'air. La filtration est inutile ; toutefois, si l'on craint la présence d'un débris de verre, d'une poussière quelconque, on peut, comme Ravaut, se servir d'un petit tube de verre ajouté à la seringue, dispositif qui réalise ainsi une filtration grossière très suffisante. Il est bien entendu que toutes ces manipulations sont faites très rapidement pour éviter toute oxydation du médicament.

On se sert d'une seringue de 10 c/m cubes soigneusement stérilisée. L'injection est faite lentement en 5 à 20 secondes, dans une veine du bras, au pli du coude, de préférence, absolument comme une injection de 606. Le malade doit être étendu sur un lit et être à jeun.

Après l'injection, il est préférable de faire garder le lit pendant la journée. C'est là, du moins, une pratique suivie dans les services hospitaliers et l'on y adjoint la prise régulière de la température. Mais ces précautions ne sont pas indispensables, et dans le plus grand nombre des cas, lors-

que rien ne fait soupçonner une réaction anormale, le malade peut vaquer à ses occupations habituelles.

C'est là précisément un des avantages, et non des moindres, du médicament et de la méthode. Nous avons observé un nombre déjà considérable de malades, qui sans se faire hospitaliser sont venus régulièrement à la clinique se faire faire leurs injections. Quelques-uns, aussitôt après, ont accusé de légers malaises, rapidement dissipés et ont pu regagner facilement leur domicile. D'autres n'ont eu aucune réaction immédiate, mais dans la journée et surtout la nuit ont eu de la céphalée, un peu de diarrhée ; d'autres enfin, et ce sont les plus nombreux, ont pu reprendre sans interruption leurs occupations habituelles.

AVANTAGES DE LA MÉTHODE. — Ils découlent de ce que nous venons de dire plus haut :

1° La petite quantité de solvant employée réduit proportionnellement les impuretés microbiennes et minérales qui pourraient exister ;

2° L'action hémolytique est également supprimée du fait de cette concentration.

3° Le maniement du solvant et son transport sous forme de petites ampoules sont singulièrement facilités du fait de cette réduction.

4° Ce n'est pas sans une certaine appréhension que certains malades subissent une infusion intra-veineuse de 120 à 150 c/m cubes ; pour certains, pusillanimes, c'est une cause de refus du traitement. Cette méthode supprime ce grave inconvénient et, en même temps, abrège considéra-

blement la durée de l'injection, avantage appréciable pour le médecin comme pour le malade.

5° Les réactions consécutives sont moins accusées qu'avec les autres techniques ; et, de plus, comme avec ce procédé les réactions sont beaucoup plus régulières, il est plus facile de les étudier et, si possible, d'en connaître la raison.

CHAPITRE III

Les Réactions

Le néosalvarsan ne provoque aucune réaction qui soit, dans son essence, différente de celles que produit le 606. Ce n'est pas une question de nature, c'est une question de degré. Ces réactions peuvent être divisées en deux groupes: Dans le premier groupe, nous placerons tout d'abord les phénomènes réactionnels proprement dits, qui traduisent physiologiquement l'introduction et le passage dans l'organisme du produit injecté ; nous y joindrons également toute une série de phénomènes qui, en raison de leur fréquence et de leur bénignité, peuvent être englobés sous le terme général de petits accidents.

Dans le second, nous placerons les accidents plus ou moins graves que peut, souvent sans avertissement préalable, provoquer le néosalvasan ; ce sont surtout des accidents nerveux : paralysies diverses, accès épileptiformes suivis de coma se prolongeant parfois jusqu'à la mort. Car les espérances des premières heures furent souvent déçues : l'emploi du néosalvarsan ne met pas à l'abri de tous les accidents graves que l'on a souvent reprochés à son aîné le 606 ; malgré cela, il reste pratiquement un médicament très maniable, aux réactions dangereuses heureusement très rares ; c'est ce que nous allons essayer de démontrer.

1. — Réactions d'Injection. — Petits Accidents

Effets immédiats. — Au moment même de l'injection, presque tous les patients accusent un engourdissement du membre, mais sans douleur véritable, ni brûlure le long de la veine. Ils ne se plaignent d'une cuisson vive au lieu de l'injection que dans les cas où un peu de liquide a infiltré le tissu cellulaire par suite du déplacement de l'aiguille.

On ne constate pas de phénomènes généraux, pas de troubles vaso-moteurs, pas de bouffées de chaleur, ni rougeur de la face, ni dyspnée, ni angoisse, rien, en un mot, qui puisse faire songer aux crises nitritoïdes qu'on observe si fréquemment avec le salvarsan.

Fièvre. — Une première observation s'impose : la fièvre qui suit le plus souvent les injections de néosalvarsan est considérablement plus faible que celle qui accompagne les infusions de 606. Dans les premiers temps, alors même qu'on employait le 914 à des doses initialement très élevées, les réactions fébriles étaient souvent insignifiantes : c'est ainsi que Schreiber notait des ascensions thermiques à peu près nulles avec des doses de 0 gr. 80 et les attribuait à la mortification des spirochètes.

Cette élévation de t° est peu fréquemment supérieure à 38° . Sur les 80 malades de Hudelo, 39 l'ont atteinte. Chez les 40 malades de Leredde, 4 seulement ont dépassé 39° ; 25 ne paraissent avoir eu aucune réaction. Rarement la température dépasse 40° . Chez une malade dont l'observation nous a été obligeamment confiée par le D^r Sâtre, les deux premières injections furent suivies d'une éléva-

tion de température qui alla jusqu'à 41° , et cela au milieu de phénomènes gastro-intestinaux assez graves.

La fièvre s'accompagne parfois de légers frissons.

Pour certains auteurs, la fièvre apparaît indifféremment à la première, deuxième ou troisième injection.

Pour d'autres, les réactions thermiques obéissent à la loi que Leredde établit avec Kuenemann, après les injections de 606 : elles décroissent d'injection en injection et même la température s'abaisse malgré l'élévation des doses. Nous croyons que sur ce point Leredde a raison ; dans la plupart des observations que nous avons relevées la température des dernières injections est plus faible que celle des précédentes. Chez la malade à laquelle nous faisons allusion plus haut, l'élévation thermique fut insignifiante après les deux dernières injections et cependant elle avait dépassé 41° après les deux premières.

C'est, du reste, une règle générale, qui se vérifie non seulement pour la fièvre, mais aussi pour les autres réactions, que la première injection de chaque série est moins bien supportée que les suivantes.

Cette élévation de température après l'injection, le fait a été bien mis en évidence par Ravaut, existe surtout si le malade n'a jamais subi de traitement antisyphilitique. Les malades qui, antérieurement aux injections, ont subi un traitement mercuriel, ont des réactions extrêmement atténuées : c'est pourquoi Ravaut propose de faire précéder le traitement par le néosalvarsan de quelques injections de biiodure.

Dans quelques cas rares, la réaction thermique se manifeste tardivement, plus de vingt-quatre heures après l'injection, coïncidant toujours avec des phénomènes gastro-

intestinaux. On a parlé d'intolérance, c'est peu probable, car on peut sans grande réaction continuer les injections ; il s'agit plutôt de phénomènes toxiques dont la cause réside peut-être dans une décomposition anormale du médicament.

Enfin, dans un certain nombre de cas, plus fréquents, on observe la *réaction hypothermique* de Ravaut. Chez l'individu normal, de même que chez la plupart des malades injectés par le néosalvarsan, la courbe thermique enregistre entre 22 heures et 3 heures du matin une hypothermie assez sensible, la température tombant à 36°, 36°5. Chez quelques-uns, ce crochet ne s'observe pas, la température restant à 37° ou au-dessus. Il est à remarquer que ce sont toujours des malades n'ayant subi aucun traitement antisiphilitique.

Réactions gastro-intestinales. — Souvent les malades accusent des nausées le jour même de l'injection, nausées qui persistent rarement le lendemain.

Dans notre statistique, les vomissements nous ont paru peu fréquents. Sur les 34 malades de Leredde, 10 seulement ont vomi et, parmi eux, il est intéressant de remarquer qu'il y avait 3 tabétiques et 1 paralytique général ; ces faits, d'après l'auteur, permettent de mettre en évidence d'une manière à peu près indiscutable le rôle que la réaction d'Herxheimer peut jouer parfois dans la pathogénie des vomissements consécutifs aux injections des sels d'Ehrlich.

Assez souvent les vomissements ne sont apparus que le lendemain de l'injection. Rarement ils sont sanguinolents ;

chez une malade d'Hudelo, ils ont pris ce caractère après la deuxième injection et ont obligé de cesser le traitement.

Plus fréquente est la diarrhée ; dans beaucoup de nos observations elle est mentionnée : c'est une diarrhée habituellement légère : 2 à 3 selles liquides dans l'après-midi qui suit les injections.

Aux doses thérapeutiques adoptées actuellement, ces réactions disparaissent au fur et à mesure des injections ; mais aux doses très fortes de 1 gr. et 1 gr. 50, doses qui furent fréquemment employées au début, ces troubles gastro-intestinaux deviennent presque une règle générale. Il faut aussi, semble-t-il, tenir compte de l'état antérieur du tube digestif : un malade de Leredde a présenté une infection intestinale grave avec état typhoïde ; mais la recherche des anamnétiques apprend qu'il s'agissait d'un malade ayant présenté des accidents très sérieux d'entérite.

Il est également intéressant de constater que des malades qui ont reçu successivement des injections de salvarsan et de 914 n'ont eu des vomissements qu'après les injections de 606. Tous sont d'accord pour déclarer que la réaction générale et l'asthénie qui suivent une injection de néosalvarsan sont considérablement plus faibles que celles qui répondent à une dose correspondante de salvarsan.

Céphalée. Troubles du sommeil. — La céphalée est fréquente. Elle est notée dans 50 % des cas, ne manquant presque jamais dans les cas de syphilis nerveuse. C'est une réaction de première injection. Sa signification est plus grave, si elle se répète aux injections suivantes, si elle survient inopinément après une injection, alors que les précédentes n'en étaient pas accompagnées. Elle est beau-

coup moins vive lorsqu'il y a déjà eu un traitement anti-syphilitique.

Nous avons constaté assez souvent une céphalée tardive, survenant une, deux, trois semaines ou même un mois après la série : c'est une céphalée persistante, diurne et nocturne, continue, sans paroxysme en général, que n'influencent pas de nouvelles injections et qui ne cède souvent pas à un traitement mercuriel et ioduré intensif.

Les phénomènes douloureux et les crises viscérales s'observent surtout chez les tabétiques et disparaissent ou s'atténuent au cours du traitement. Parfois on note des douleurs articulaires qui s'atténuent assez rapidement.

Le sommeil est troublé assez fréquemment ; dans quelques cas, les malades accusent une fatigue très prononcée : ce sont surtout les tabétiques, les paralytiques généraux et ceux atteints de syphilis rebelle.

Réactions cutanées. — Comme le mercure, l'antipyrine, le salvarsan et bien d'autres agents chimiques, le néosalvarsan peut provoquer des érythèmes très divers. Ces érythèmes sont rares, surtout quand on emploie comme véhicule non l'eau distillée commerciale, mais l'eau distillée et stérilisée après distillation. Ils ont été observés assez fréquemment, même avec l'emploi d'une eau distillée de très bonne qualité quand les injections étaient faites à des intervalles de deux à trois jours ou quand on utilisait d'emblée des doses fortes suivant la technique première de Schreiberg.

On peut voir l'urticaire, l'herpès, le zona, des érythèmes morbilliformes, scarlatiniformes, parfois un œdème pas-

sager de la face et des extrémités. Les muqueuses elles-mêmes peuvent être intéressées.

Pratiquement, ces éruptions deviennent exceptionnelles lorsqu'on observe une technique rigoureuse : doses faibles (0 gr. 45 au début), injections à intervalles suffisants (8 jours). Quand elles apparaissent dans ces conditions, elles peuvent être considérées comme un bon signe d'intolérance. Dernièrement, Bulliard a publié un cas d'érythème scarlatiniforme récidivant après des injections de néosalvarsan.

Action sur le foie. — Le néosalvarsan paraît sans action nocive sur le foie, même à fortes doses. Toutefois, Duhot, après la troisième injection, a constaté un cas d'ictère : la vésicule biliaire était particulièrement sensible et dure ; il attribua le fait à une réaction tardive d'Herxheimer. Dernièrement, Rouvière a signalé deux cas d'ictère consécutif à des injections de néosalvarsan. Cet ictère a duré une quinzaine de jours et a été très nettement caractérisé par une teinte jaunâtre généralisée des téguments, la présence de pigments biliaires dans les urines, la décoloration des matières fécales, le prurit. Le foie était augmenté de volume, la température peu élevée. Vers la fin il y eut même de l'hypothermie. Chez le premier de ces malades la dose de 914 était faible, plus forte chez le second.

Action sur le rein. — Le néosalvarsan ne lèse pas le rein, du moins le rein normal. Mais la constatation de lésions rénales invite à la prudence et contre-indique le plus souvent l'emploi des sels arsenicaux, sauf, bien entendu, dans les cas où la lésion est sous la dépendance de la syphilis.

Il convient donc d'étudier la perméabilité rénale avant de commencer le traitement.

Examen des urines. — La diurèse diminue généralement, quelquefois d'une façon peu sensible, pendant la période des injections. On ne constate pas d'albuminurie, sauf dans quelques cas qui furent suivis d'accidents très graves, même mortels.

Certains malades présentent dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection une quantité anormale d'urobiline. Cette urobiline est-elle en rapport avec l'intensité des réactions consécutives ? C'est peu probable, car on a constaté souvent une urobilinurie très marquée coïncidant avec des réactions presque nulles.

Nous abordons une question importante, celle de l'élimination de l'arsenic par les urines. En général, l'élimination de l'arsenic est très précocce. On assiste à une élimination massive pendant les huit heures qui suivent l'injection, élimination beaucoup plus faible pour les deux derniers tiers de la journée. Pendant la journée suivante on en retrouve encore des traces en opérant sur la totalité des urines (réaction de Bougault) ; et le surlendemain il est habituellement impossible de l'y déceler.

Jour de l'injection	Lendemain	Surlendemain
—	—	—
1 à 8 h. Elimination massive	En 24 h.	En 24 h.
9 à 16 h. Faible quantité	Traces	Néant
17 à 24 h. Très faible quantité		

Cette élimination semble varier dans certaines conditions : nous y reviendrons plus loin à propos de la pathogénie de ces accidents.

Examen du sang. — L'injection de néosalvarsan est suivie d'une action hémolytique. Cette hémolyse, confirmée par les numérations globulaires paraît due non au sel lui-même, mais bien à l'hypotonie de la solution. Elle est extrêmement peu marquée avec l'emploi des injections en solution concentrée. Avec le 606, on observe en plus de l'hémolyse une précipitation des matières albuminoïdes. D'autre part, le néosalvarsan, contrairement au 606, n'exerce aucune action de décomposition sur les bicarbonates et les biphosphates du sang.

Meyer a montré que si après une injection de 914 on prélève du sang, on constate un phénomène qui n'a jamais été observé avec le salvarsan : dès que le sérum s'est séparé du caillot, on s'aperçoit qu'il s'est produit une autolyse considérable. Inactivé à 56°, ce sérum prend une teinte brune analogue à celle d'une solution de néosalvarsan longtemps conservée.

Au microscope, l'examen du sang a permis de constater une diminution du nombre des globules rouges, une leucocytose très inconstante, en tous cas toujours très modérée et quelquefois même des modifications de la formule leucocytaire : polynucléose et éosinophilie, 4 à 8/100. Du reste, ces modifications sanguines ne paraissent pas correspondre à des réactions cliniques anormales.

* * *

En résumé, céphalée, fièvre légère, diarrhée, troubles du sommeil, telles sont les réactions que nous avons constatées le plus souvent.

Mais il est une série de troubles, assez mal définis, que nous avons rencontrés dans un certain nombre de cas et

que nous n'avons vu signalés nulle part : ce sont des demisyncope, sans perte de connaissance, saisissant le malade immédiatement après l'injection, sur le lit, dans le cabinet du praticien, avec pâleur extrême de la face, ralentissement très marqué du pouls, sensation d'angoisse et de constriction thoracique. En quelques minutes, tous ces symptômes sont évanouis, mais non sans avoir vivement impressionné le malade et surtout le médecin.

II. — Accidents nerveux. — Cas de mort

SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE. — C'est surtout avec le néosalvarsan qu'est apparue toute une série d'accidents inconnus jusqu'alors dans la première période de la salvarsanothérapie : ce sont les névrites arsenicales.

Disons tout d'abord par anticipation, car nous reviendrons plus loin sur ce sujet, qu'il ne faut pas se hâter d'incriminer le médicament, mais bien plutôt la technique primitivement employée, technique préconisée par les premiers expérimentateurs du néosalvarsan : Schreiberg, Stuhmer et Duhot, tous partisans des doses fortes et répétées à de très courts intervalles.

C'est quinze à vingt jours après la fin de la cure que surviennent les premiers symptômes de la névrite : d'abord légers fourmillements dans les pieds et les mollets, puis douleurs véritables avec sensation de froid et d'engourdissement. A un degré de plus apparaissent des phénomènes moteurs : des crampes d'abord, puis des paralysies ; et en même temps des troubles trophiques : tuméfaction et rougeur de la peau qui devient sèche et squameuse. Lorsque la névrite est plus accentuée on constate alors la dis-

parition des réflexes plantaires, achilléens et patellaires. Il survient des crampes dans les mollets et un affaiblissement de la force musculaire des jambes ; et il s'agit bien là de troubles périphériques, car il ne se produit aucun trouble viscéral ou intestinal et le fonctionnement de ces organes n'est pas influencé.

Parfois, c'est une polynévrite généralisée simulant le tabès (Duhot) ; d'autres fois, les troubles sont localisés à un seul côté du corps.

C'est là le tableau classique des paralysies arsenicales : il s'agit d'une véritable intoxication, et cela n'a rien pour nous surprendre, car dans tous les cas où nous avons relevé ces accidents les injections avaient été faites ou à des doses très fortes d'emblée, ou à des intervalles d'un à deux jours seulement. C'est ainsi que Bayet a publié un cas de paralysie incomplète des avant-bras, des mains et des doigts avec paresthésie et atrophie des interosseux, sensibilité des nerfs à la pression, tuméfaction du médian, chez une jeune femme qui avait reçu en 5 injections 2 gr. 50 de néosalvarsan, dans un intervalle de quatorze jours.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL. — On a signalé des cas de paraplégie consécutive aux injections de néosalvarsan. L'un d'entre eux a été rapporté par Wolf et Mulzer :

— Une jeune femme atteinte de papules érosives de la vulve, présentant un excellent état général, reçoit à trois jours d'intervalle 3 injections de 0 gr. 70, 1 gr. 2, 1 gr. 4 ; dans les huit jours suivants s'installe une paralysie totale des membres inférieurs avec anesthésie et paresthésie. En même temps, albuminurie, rétention d'urines. Aucune amélioration des lésions spécifiques. Un mois après, la

paraplégie s'était améliorée, mais la néphrite persistait encore.

On remarque ici combien il est dangereux d'injecter à deux, trois jours d'intervalle des doses aussi fortes de néosalvarsan. Le développement d'une néphrite fait penser que l'élimination arsenicale fut imparfaite et ces phénomènes d'intoxication grave ne se fussent sans doute pas produits si les injections suivantes n'avaient pas eu lieu.

Un autre cas, suivi de mort, a été rapporté par Bayet.

Les méninges, les centres spinaux supérieurs et l'encéphale paraissent moins susceptibles vis-à-vis du néosalvarsan. Leredde cependant a signalé des phénomènes méningés très graves survenus après une troisième injection de 0 gr. 60. Ces phénomènes cessèrent après une saignée.

C'est dans les mêmes conditions de technique que l'on a observé assez fréquemment des cas de coma ; cet état comateux est très variable dans sa durée : parfois au bout de quelques heures il s'est complètement dissipé, d'autres fois il a duré un jour, deux jours ; on en a même relatés qui avaient persisté pendant trois jours. Le plus souvent ce coma est entrecoupé par des crises convulsives, fréquemment généralisées. Il y a du stertor, du myosis, de l'accélération du pouls.

CAS DE MORT. — Dans quelques cas, heureusement rares, on eut à déplorer une issue fatale, et tout comme son aîné, le 606, le néosalvarsan a pu être rendu responsable d'accidents mortels. Les cas de mort par néosalvarsan n'ont certainement pas été tous publiés, mais, étant donnée la similitude habituelle de leur symptomatologie, ceux que nous

connaissions suffisent pour nous montrer les divers éléments qui interviennent dans la pathogénie de ces accidents.

Observation de Bayet. — Homme de 24 ans, solidement bâti, syphilitique de 3 mois, a été traité vers la mi-août 1912 par une injection de 0,70 de néosalvarsan. Cette injection fut suivie de légers malaises qu'il dissimula. Le 26 août, deuxième injection de 0,80 : le même jour érythème, vomissements, température 39,4. Le 1^{er} septembre, brusquement paraplégie, rétention d'urine, diminution de la sensibilité, réflexes abolis, conjonctivite ; liquide céphalo-rachidien normal, présentant une réaction de Wassermann négative. Donc, probablement, myélite lombaire aiguë qui emmena le malade en quelques semaines. A l'autopsie, les méninges étaient macroscopiquement intactes.

Observation de P. Bar. — Jeune femme enceinte de six mois, reçoit à deux jours d'intervalle 0,60, puis 0,80 de néosalvarsan dans 80 c/m cubes d'eau distillée. 16 heures après, nausées, céphalée, douleurs épigastriques. Le lendemain hémi-parésie faciale s'étendant peu à peu aux membres du même côté ; stupeur, raideur des membres, réflexes exagérés ; crises épileptiformes, puis coma ; température 42,6. Mort à la 65^e heure. Pas d'autopsie.

Ce qui fait l'intérêt de cette observation, c'est l'étude de l'élimination de l'arsenic qui montra que les urines des vingt-quatre premières heures ne contenaient pas d'arsenic ; dans les deux jours qui suivirent, l'élimination a paru inférieure à 0,10.

Observation de Wolf. — Femme de 27 ans. Bon état général. Syphilis de 3 mois. 3 injections de néosalvarsan à 0,70, 1,20, 1,40, à 4 jours d'intervalle. Rien après les deux premières. Le lendemain de la troisième, vomissements incoercibles qui durèrent trois jours, anurie, parésie des membres inférieurs, puis paraplégie, cystite, albuminurie, escarre sacrée. Mort.

Observation de Busse et Mérian. — Jeune fille de 18 ans, bonne santé générale. Syphilis de 5 mois. Deux injections de 0,60 à 8 jours d'intervalle. 54 heures après la deuxième injection, céphalée, vomissements, secoues épileptiformes, réflexes exagérés. Température 40. Forte albuminurie, cyanose, mort trois jours après l'injection.

A l'autopsie : nombreux points d'hémorragies punctiformes dans le cerveau, avec thromboses et petits foyers inflammatoires ; points hémorragiques dans la moelle, dont les méninges sont très congestionnées. Aux reins, glomérulo-néphrite. Début de myocardite.

Observation de G. Lévy. — Homme de 45 ans, alcoolique, mais sans tare nerveuse et viscérale. Chancre de 12 jours. Trois injections de 0,45, 0,60, 0,60 à une semaine d'intervalle. Dix jours après, quatrième injection de 0,90. Aucune réaction avant 36 heures. A ce moment érythème scarlatiniforme qui desquame le cinquième jour. Puis l'état général devient mauvais. Température 38,5 à 40 ; pouls petit, fréquent. Mort quatorze jours après l'injection, dans le coma, au cours d'une violente crise de dyspnée. Pas d'autopsie.

Observation de Laubry. — Homme de 46 ans. Aortite suraiguë. Paralyse générale au début. Première injection de 0,30 de 914 : sans réactions. Huit jours après, injection de 0,30. 24 heures seulement après, le malade, rentré chez lui, est pris d'accidents graves : nausées, vomissements subintrants, oppression, mort dans le coma. Pas d'autopsie.

Observation I de Darier. — Homme de 31 ans. Syphilides tertiaires tuberculo-verruqueuses des membres supérieurs. Pas de tare viscérale appréciable. Deux injections, à un jour d'intervalle, de néosalvarsan : 0,60 et 0,75. Cinq jours après, troisième injection de 0,90. Trois jours après, brusquement, crises convulsives, cyanose, perte de connaissance complète, membres raides, réflexes exagérés. La température s'élève. Mort quatre jours après la troisième injection. Autopsie : Congestion des méninges encéphaliques et des plexus choroïdes, et des méninges médullaires dans la région dorso-lombaire. Surcharge graisseuse du cœur. Poumons très congestionnés, ainsi que le foie, la rate et les reins. La putréfaction empêche l'examen histologique.

Observation II de Darier. — Homme de 28 ans, gomme ulcérée du pharynx. Polypnée intense, inexplicable. Albumine, pigments biliaires. Le traitement mercuriel n'ayant presque rien donné, on donne 0,45 de 914 ; 4 jours après, 0,75. Pas de réactions ; les symptômes s'améliorent sensiblement. 3 jours après, troisième injection de 0,90. Dans la nuit, début des accidents : crise épileptiforme subite, coma. Le malade meurt au bout de huit jours, après une amélioration passagère. Autopsie : broncho-pneumonie tuberculeuse lobulaire des deux poumons. Surcharge graisseuse du cœur. Légère congestion des organes abdominaux.

Dans cette observation, la mort a été vraisemblablement causée par la broncho-pneumonie tuberculeuse, les accidents nerveux s'étant amendés au bout de trois jours.

Observation de Moreau. — Il s'agit d'une jeune femme de 23 ans, atteinte d'irido-choroïdite avec W + + +. Tous les organes paraissent sains. Une première injection de 0,45 de 914 dans 75 c/m cubes d'eau est bien supportée. 9 jours après, seconde injection de 0,60 dans 100 c/m cubes. Le lendemain après-midi, violente céphalée, et le surlendemain matin accès de cyanose, perte de connaissance, mouvements convulsifs, pouls très faible et ralenti. Ces accès de cyanose se renouvellent dans la journée, accompagnés de contracture. Mort 69 heures après l'injection. A l'autopsie, pas de lésions cérébrales ni méningées. Congestion viscérale généralisée.

Observation de Descos. — Homme de 42 ans, tabès nettement caractérisé (Westphal, Romberg, Argyll-Robertson), éthyllisme. Les organes paraissent sains. Le malade reçoit, espacées de huit jours, trois injections de 914 (0,30). Les deux premières sont bien supportées. La troisième est suivie d'une élévation de température bien supérieure aux deux premières, et d'un état de malaise général avec troubles digestifs et diarrhée, que l'on met sur le compte d'une légère intoxication survenant chez un malade dont le foie est sans doute un peu insuffisant : ce qui fait décider d'abandonner, provisoirement du moins, le traitement. Au bout de 4 à 5 jours, tout rentre dans l'ordre et on ne surveille même plus le malade, lorsque, huit jours après la dernière injection, il prend un ictus et tombe

dans le coma, dont il ne sort plus jusqu'à la mort, qui survient une huitaine de jours plus tard.

L'autopsie est complètement négative.

Observation de Nordman. — Homme de 34 ans, atteint de syphilis cérébrale évoluant depuis deux ans au moins, ayant donné une série de petits ictus, des paralysies passagères, un amoindrissement global et progressif de l'intelligence, de la démarche cérébelleuse, des troubles oculaires. Pas de lésions viscérales. On lui fait une injection intra-veineuse de 0,45 de néosalvarsan. Le malade se cyanose immédiatement, perd connaissance et meurt après trois heures et demie de coma avec respiration stertoreuse.

Autopsie : Viscères très congestionnés. Cerveau turgescent avec plusieurs foyers de ramollissement et d'inflammation.

Dans toutes ces observations, sauf la dernière, nous n'avons pas relevé d'accidents mortels après la première injection. Ils sont survenus après la deuxième surtout ou la troisième, quelquefois après la quatrième.

Cliniquement, les accidents ont évolué surtout suivant deux modes un peu différents :

Dans la plupart des cas ils affectent nettement la symptomatologie de l'intoxication arsenicale aiguë ou subaiguë : c'est le cas du malade de Bayet (érythème, vomissements, paralysie), de Busse et Mérian, de G. Lévy, de Wolf, de Laubry.

D'autres fois, les accidents débutent brusquement : le malade pousse un grand cri, est pris de convulsions épileptiformes, et peu après tombe dans une stupeur profonde qui est presque le coma. La perte de connaissance est absolue, mais il n'y a pas de résolution musculaire ; au contraire, on note une certaine raideur du cou et des membres, sans signe de Koernig, quelques mouvements inconscients et des secousses fibrillaires, une exagération des

réflexes tendineux. Tels sont les cas de Darier, de Descos, de Nordman.

Il y a encore d'autres cas connus d'intoxication mortelle par le néosalvarsan : il y a ceux de Schestopal, d'Hammer, de Duhot. A la clinique syphiligraphique de l'Antiquaille, on eut, dans les premiers temps, à déplorer une issue fatale. Ce fut là encore une victime de la technique des doses fortes et répétées à de trop courts intervalles. Voici cette observation :

Reg... Mélanie, 25 ans.

Entre le 13 mai 1912 pour syphilis tertiaire ulcéro-papulocroûteuse du cuir chevelu et du dos. L'accident primitif remonte à une dizaine d'années.

14 mai. — 0,45 de néo. Pas de réactions : céphalée, nausées.

15 mai. — 0,75. Le malade a eu un peu de céphalée, quelques nausées, vomissements et un syndrome douloureux, surtout localisé au niveau des articulations, assez analogue à celui qui suit les injections de sérum.

16 mai. — 0,75. Injection bien tolérée.

17 mai. — 0,75. — La nuit fut assez bonne. Le lendemain matin, à onze heures moins le quart, légère céphalée, subdélire, puis crise épileptoïde avec contracture générale, secousses et tremblement, yeux convulsés en haut. Cette crise dure une à deux minutes, est suivie de perte de connaissance, de cyanose, d'accélération du pouls à 130 et de myosis. Jusqu'à quatre heures ces crises se reproduisirent, au nombre de 5, séparées par des périodes de stertor et de coma. A 4 h. 1/2, mort de la malade au cours d'une nouvelle crise, avec cyanose, respiration stertoreuse très rapide, tachycardie.

Autopsie : Epanchement sanguin assez abondant de la plèvre gauche. Le foie, non déliquescent, a, dans son ensemble, une teinte jaunâtre, feuille morte, et présente quelques petits foyers congestifs.

Reins, rate et poumons très congestionnés.

Congestion méningée très nette. Pas d'hypertension du liquide céphalo-rachidien.

C'est évidemment la technique qui est à incriminer, technique qui est, mais légèrement modifiée, celle qu'avait préconisée Schreiberg à la toute première période du néosalvarsan. Schreiberg, en effet, réclamait l'emploi de doses beaucoup plus fortes, renouvelées tous les deux jours. Or, ici, les injections furent pratiquées tous les jours, mais à des doses moitié moindres.....

Il y a certainement dans la science d'autres cas de mort après injections de néosalvarsan ; ils n'ont malheureusement pas été tous publiés. Du reste, les observations que nous possédons sont suffisantes pour nous édifier et montrer que le néosalvarsan, loin d'être toujours inoffensif, est parfois doué d'une dangereuse activité et que, même en multipliant les précautions, on doit songer que l'on n'est pas encore à l'abri de tout désastre.

CHAPITRE IV

Pathogénie des Accidents. — Discussion

Nous venons de passer en revue toute une série d'accidents, les uns fréquents et bénins, les autres graves, heureusement plus rares, et nous avons précisé autant que possible dans quelles conditions ces derniers s'étaient présentés. Comment les expliquer ? Quel est le mécanisme de leur pathogénie ? Problème difficile à résoudre, car on y fait intervenir toute une série d'éléments :

- 1° Erreurs de technique ;
- 2° Etat antérieur du sujet ;
- 3° Rôle du virus syphilitique : réaction de Herxheimer ;
- 4° Les neuro-récidives ;
- 5° Toxicité propre du médicament.

* * *

ERREURS DE TECHNIQUE. — C'est d'abord l'eau qu'on a incriminée. En effet, l'impureté de l'eau, sa teneur trop élevée en bactéries, même tuées par la stérilisation, est accusée, à la suite des travaux d'Ehrlich et de Wechselmann, de provoquer les accidents qu'on serait tenté d'imputer au médicament, soit directement en sensibilisant

l'organisme, soit en favorisant la décomposition des composés arsenicaux. Aussi a-t-on adopté unanimement l'emploi de l'eau distillée.

Puis on attribua, et à juste raison d'ailleurs, un rôle nocif aux traces de métaux et de silicates que peut contenir l'eau distillée, lesquelles seraient capables de provoquer par catalyse la décomposition du néosalvarsan *in vitro*. Mais l'écueil était facile à éviter : il suffisait, soit d'employer des appareils en verre très dur (verre d'Iéna), soit, comme Lacapère, des appareils bon marché, mais qu'on réformait au bout de quelques jours. Et grâce à cette pratique, on voit disparaître des réactions qui reparaissent au contraire en série dès qu'on prolonge l'usage d'un matériel trop ancien. Or, malgré l'emploi d'une eau soigneusement distillée, dont l'analyse ne montre aucune impureté organique ou minérale, on continue à constater des accidents légers ou graves. Ici encore apparaît l'avantage de la réduction volumétrique du véhicule : avec cette méthode, qui est celle que nous défendons, aucun cas de mort, aucun accident grave n'a été enregistré dans notre statistique. Néanmoins, les réactions légères persistent toujours ; il faut donc chercher ailleurs. Du reste, il paraît bien qu'on a exagéré un peu le rôle des impuretés de l'eau, car à la clinique vénérologique, M. le docteur Moutot, chef de clinique, a pratiqué devant nous un certain nombre d'injections de néosalvarsan dissous dans l'eau prise directement au robinet et simplement bouillie ; et en aucun cas nous n'avons enregistré de réactions anormales ou exagérées. Bien plus, les expériences d'Obermiller, à la clinique de Wolf, à Strasbourg, ont montré à cet auteur que les injections préparées avec une eau volontairement très impure

et chargée de bactéries pathogènes en grand nombre n'ont pas donné plus de réactions que les autres.

Enfin, tout dernièrement, Ravaut vient d'annoncer les résultats d'une série d'expériences entreprises pour démontrer la suppression du rôle nocif de l'eau, les *Wassenfehler* des auteurs allemands, par l'emploi des solutions concentrées : Il a conservé pendant six mois, dans des ampoules de verre ordinaire, de l'eau distillée du commerce ; et même il la fit séjourner à l'étuve à 37° pendant les deux derniers mois. Après ce laps de temps, il s'en servit pour faire des injections de 914, alternativement avec de l'eau bidistillée en atmosphère d'azote. Or, il n'a observé aucune différence et les malades n'ont présenté aucune réaction.

Ces faits ont une grande signification ; ils indiquent la possibilité d'employer l'eau distillée du commerce et de conserver les ampoules pendant plusieurs mois, sans qu'il soit besoin de renouveler les provisions anciennes.

Le chlorure de sodium a été éliminé : ce n'est donc plus lui qu'il faut incriminer, et pas davantage l'hémolyse due à l'anisotonie du liquide, puisque Ravaut a montré que les solutions concentrées n'étaient presque plus nocives pour les globules rouges.

Ce n'est pas non plus l'oxydation du médicament qu'il faut invoquer, puisque les injections sont préparées extemporanément.

Certains auteurs, Milian en particulier, attachent une grande importance à la vitesse d'injection. Peut-être ont-ils raison ; en tous cas, nous avons vu les réactions persister malgré une très grande lenteur dans l'injection.

Est-ce l'opérateur qu'il faut incriminer et faut-il mettre sur le compte de fautes d'asepsie toutes les réactions consé-

cutives ? Nous ne le croyons pas, car à part peut-être certaines réactions immédiates, comme fièvre, diarrhée, vomissements, en aucun cas, les accidents graves ne se sont présentés sous l'aspect de processus septicémiques.

Aux erreurs de technique il faut évidemment rattacher tous les accidents qui surviennent après l'emploi de doses trop fortes du médicament. C'est toute la question de la posologie du néosalvarsan. Nous préférons, en raison de son importance, lui consacrer plus loin un chapitre spécial.

* * *

ETAT ANTÉRIEUR DU SUJET. — On le fait intervenir de plusieurs façons :

1° *Etat des appareils et notamment des organes éliminateurs.* — Tous les syphiligraphes sont d'accord pour contre-indiquer la salvarsanothérapie chez tous ceux qui présentent des tares organiques apparentes. Or, ce n'est pas seulement des lésions apparentes qu'il faut se méfier, mais aussi des tares latentes, prêtes à se manifester à la moindre occasion alors qu'on ne les avait même pas soupçonnées. Et il est deux organes qui, à ce point de vue, exigent un examen sérieux : le foie et surtout le rein. Comment soupçonner, en l'absence de tout signe clinique évident, leur état d'infériorité, de meioprachie ? L'albumine, quand on la constate, est-elle une contre-indication ? MM. Nicolas et Moutot pensent que non, l'arsénobenzol étant moins néphrotrope et hépatotrope que le mercure. Du reste, la présence de l'albumine ne vient pas toujours attirer l'attention sur l'état d'insuffisance latente du rein.

Nous empruntons à Vennin l'observation suivante, très démonstrative, à notre avis :

Il s'agit d'un malade soigné au Val-de-Grâce, auquel on commence une cure de néosalvarsan, le onzième jour d'un chancre, après constatation de l'intégrité générale de l'organisme. Trois injections lui sont pratiquées à une semaine d'intervalle, sans réaction appréciable. Quarante-huit heures après la troisième apparaissent des phénomènes graves : élévation thermique, subdélire, puis coma et convulsions épileptiformes, rétention complète. Après cathétérisme, l'analyse des urines décèle beaucoup d'albumine et très peu d'arsenic. Deux jours après, ces phénomènes disparaissent, la diurèse se rétablit et avec elle l'élimination d'arsenic. Ce n'est que plus tard que le père du malade vint donner au médecin traitant la clef du phénomène en lui apprenant que son fils avait eu dans l'enfance une rougeole compliquée de néphrite. Ce dernier, du reste, l'ignorait complètement.

Ainsi, voilà une tare latente qu'aucun signe clinique ne permettait de soupçonner ; sous l'influence du médicament l'insuffisance rénale éclate brusquement, l'arsenic est retenu dans le sang et les tissus, en même temps, des phénomènes graves d'intoxication apparaissent. Par bonheur, le rein récupère sa perméabilité, l'arsenic retrouve sa voie normale d'élimination et tout rentre dans l'ordre.

Dans le cas mortel de P. Bar, cité plus haut, on avait constaté dès la première injection le retard de l'élimination urinaire de l'arsenic : chez elle, contrairement à la règle, les urines des vingt-quatre premières heures ne contenaient pas d'arsenic. Dans les deux jours qui suivirent la deuxième injection, l'élimination a paru inférieure à 0,10.

Aussi, avec raison, Bar attribua-t-il cette mort à une rétention anormale du médicament.

Ceci nous montre l'importance capitale qu'il y a dans certains cas à connaître l'élimination de l'arsenic. Ce serait une règle utile à appliquer que d'étudier cette élimination après la première injection, chaque fois que l'on soupçonne, de par la clinique, ou de par l'interrogatoire, une insuffisance fonctionnelle des organes éliminateurs.

La syphilis elle-même, au stade de dissémination des spirochètes qui se produit dès la fin de la période primaire, doit léser divers organes et particulièrement le foie et le rein sous une forme latente, plus souvent que d'une façon apparente. Le néosalvarsan ne peut-il, au moment de la première injection, toucher le rein de façon à gêner l'élimination d'une dose ultérieure ? On a répété que l'arsenic n'avait aucune affinité pour l'épithélium rénal, mais Hudelo a noté une diminution presque constante de la diurèse pendant toute la durée du traitement et se prolongeant trois à quatre jours après.

Enfin, l'état général du sujet, l'alcoolisme, la tuberculose, les états cachectiques ont certainement un rôle de prédisposition dans la genèse de ces accidents, en troublant peu ou prou le fonctionnement des organes essentiels. C'est peut-être le cas des malades de Lévy et de Descos, tous deux alcooliques ou éthyliques.

On a même avancé que les vomissements et la diarrhée qui peuvent se produire après les injections de 914 et de 606 sont un signe d'insuffisance rénale et traduisent la suppléance des reins par le tube digestif et non une pro-pathie de ce dernier ; il est de fait que les matières vomies

dans ces conditions renferment des proportions notables d'arsenic.

Dans presque tous les cas de mort que nous avons cités plus haut, nous avons assisté au tableau de l'intoxication arsenicale aiguë ou subaiguë. Il s'agit, notamment dans les deux cas de Darier, de cette symptomatologie que Milian a décrite sous le nom d'apoplexie séreuse, qu'on observait avec l'ancien salvarsan, qu'on retrouve avec le nouveau et qui se caractérise en quelques mots : convulsions au troisième jour, coma et mort au quatrième ou au cinquième jours. L'analyse des observations prouve, d'une manière indiscutable, les liens insensibles qui relient cette apoplexie séreuse à la crise nitritoïde. Ce sont au cerveau, tardivement, les phénomènes vaso-dilatateurs qu'on observe au visage, précocement, pendant l'injection chez certains sujets.

Faut-il conclure avec Darier que le néosalvarsan est aussi dangereux, plus dangereux même que le 606 ? Non, à notre avis, mais ce qui est dangereux, c'est d'injecter le néosalvarsan à hautes doses et à des intervalles trop rapprochés et de ne pas surveiller quand il y a lieu l'élimination de l'arsenic.

Dès le début on présenta le médicament comme très peu toxique, inoffensif presque. Ce sont ces appréciations trompeuses par suite du manque d'expérience qui furent un peu la cause de tous ces accidents graves et mortels. Les graves accidents, nous ne les avons jamais observés depuis que nous avons adopté une technique plus simple et plus correcte et des règles pathologiques plus prudentes et plus rationnelles.

2° *L'anaphylaxie*. — L'intoxication arsenicale, nous venons de le voir, peut se déclarer dans certains cas par suite d'une tare organique apparente ou latente ; on a dit aussi qu'elle pouvait être favorisée chez certains sujets par une sensibilité temporaire, et à cet état, par analogie avec d'autres bien connus, on a donné le nom d'anaphylaxie.

Wechselmann fut un des premiers à appliquer cette théorie à propos du néosalvarsan. Il est possible, en effet, que dans certaines conditions mal connues, il se produise des décompositions d'albumine qui vont sensibiliser l'organisme et au cours d'une injection ultérieure vont déterminer le choc anaphylactique. Mais il faut bien se garder de généraliser et de vouloir expliquer de cette façon toutes les réactions consécutives aux injections. Il convient d'abord d'éliminer tous les cas où les accidents se sont produits par suite de l'accumulation du médicament, à une période où régnait la technique des doses massives et répétées, période qui était précisément celle où l'on invoquait les phénomènes d'anaphylaxie pour expliquer cette brusque apparition des accidents. Or, nous savons maintenant à quoi nous en tenir à ce sujet. La fièvre, les phénomènes gastro-intestinaux, la céphalée ne peuvent certainement pas s'expliquer de cette façon puisque c'est après la première injection qu'ils ont leur maximum d'intensité. Ce n'est pas non plus ce mécanisme qu'il faut invoquer pour expliquer la mort du malade de Nordman, survenue après une première injection de 0 gr. 30.

Nous croyons cependant que l'anaphylaxie existe chez certains sujets et nous n'en voulons pour preuves que les observations recueillies par le D^r Duhot, et dont il a bien

voulu nous communiquer personnellement les conclusions :

« Quelques très rares malades, nous écrit-il, après un certain nombre d'injections de 914, présentent immédiatement après l'injection un état congestif très accentué, quelquefois avec vomissements violents. Je crois qu'il s'agit là d'un état d'anaphylaxie et qu'il est dangereux de continuer chez ces malades l'emploi du néosalvarsan. »

A part ces cas peu nombreux, ce n'est pas dans l'anaphylaxie qu'il faut chercher la clef de ces accidents. C'est un mot dont on a trop abusé pour masquer bien souvent notre ignorance.

3° *L'idiosyncrasie*. — Une explication plus simple, mais qui demande une étude plus approfondie, est celle de l'idiosyncrasie. Cette question de l'intolérance était déjà soulevée depuis longtemps à propos du 606. Il était logique de la poser également pour le néosalvarsan. Il y a, a-t-on dit, des sujets qui tolèrent bien et d'autres qui tolèrent mal la médication.

Il est logique d'admettre comme intolérant un malade qui, après avoir reçu une dose modérée d'arsénobenzol, et chez lequel on a éliminé toutes les autres causes perturbatrices venant de la technique, de l'état antérieur, du virus syphilitique, a présenté consécutivement des réactions anormales.

Milian s'est particulièrement occupé de cette question et a montré qu'il y avait des individus chez lesquels la salvarsanothérapie était difficile, même impossible. Le néosalvarsan n'échappe point à cette règle, mais dans une fréquence moindre que le 606, puisque des individus intolé-

rants pour le salvarsan supportent sans réagir des doses égales ou supérieures de 914.

C'est parfois avec des doses minimales que cette intolérance se manifeste : une jeune femme fit avec une dose de 0 gr. 30 de salvarsan un érythème suivi d'ictère qui dura trois semaines. Un an plus tard, cette même malade ayant sans cesse des récurrences d'une fissure syphilitique de la plante du pied et supportant très mal le mercure fut injectée avec 0,15 de néosalvarsan. Elle fit cette fois encore un érythème, mais sans ictère (Milian).

D'autres fois, la dose tolérable est plus élevée, mais dès qu'on la dépasse, les accidents éclatent : une syphilitique au cours d'une première cure de salvarsan manifeste seulement son intolérance pour des doses de 0 gr. 50. L'année suivante, au cours d'une cure de néosalvarsan, la réaction se produit lorsque la dose injectée devient équivalente à 0,50 de salvarsan, soit 0,75 de 914 (Milian).

C'est précisément pour bien déterminer les limites de cette dose tolérable qu'on a cherché et décrit les signes précurseurs de l'intoxication.

Ces signes avertisseurs sont nombreux. Les uns sont *contemporains* de l'injection :

Ce sont des sensations gustatives, perception de goût d'éther ou salé, phénomènes moins fréquents avec le 914 qu'avec le 606.

Pendant l'injection, et aussi dans les jours suivants, on voit se produire une hypersécrétion de certaines glandes, des larmes en particulier. Il faut signaler le coryza, l'hypersécrétion salivaire, la diarrhée due à l'hypersécrétion des glandes de Lieberkühn. Enfin, il est possible que l'hypersécrétion joue un rôle dans la production surabondante du

liquide céphalo-rachidien qui caractérise l'apoplexie séreuse.

Ce sont également des phénomènes vaso-dilatateurs et cardiaques, connus sous le nom de crises nitritoïdes, très rares heureusement avec le néosalvarsan : congestion du visage, gonflement des lèvres et de la langue, angoisse précordiale, ralentissement du pouls, le tout suivi d'état syncopal.

D'autres signes sont tirés des variations de la réaction immédiate.

La réaction immédiate, au lieu de durer quelques heures, peut être particulièrement intense et se prolonger jusqu'au lendemain ou davantage. Il est de mauvais augure de voir persister la fièvre, l'état nauséux, de voir les frissons et les vomissements se répéter les jours suivants. L'intolérance est également imminente si la même réaction se produit lors d'une injection ultérieure faite à dose égale ou même inférieure. D'autres fois la réaction apparaît lors d'une injection ultérieure faite à dose plus élevée : c'est qu'alors la limite de tolérance est atteinte, il faut recéder.

Il y a d'autres signes, *tardifs*, apparaissant plus longtemps après l'injection.

Les uns sont subjectifs :

Grande fatigue pendant les jours suivants.

Etat nauséux persistant.

Céphalée très forte pendant le deuxième et le troisième jour.

Petits frissons secondaires se répétant chaque soir vers 6 heures.

Insomnie pendant les nuits suivantes.

Bourdonnements d'oreille, prurit.

Les douleurs articulaires et surtout les douleurs lombaires persistantes sont un symptôme qui doit attirer l'attention et engager à la prudence dans l'administration des doses ultérieures.

Les autres sont objectifs, plus importants par conséquent :

Il faut se méfier de la persistance de la fièvre au-delà des trente-six premières heures. C'est surtout au troisième et quatrième jours qu'il faut y porter attention, car c'est l'époque critique de l'injection intra-veineuse. C'est à ce moment, comme l'a bien montré Milian, que se déclare souvent l'attaque mortelle d'apoplexie séreuse.

L'apparition du sub-ictère doit aussi faire craindre un ictère franc aux injections suivantes.

Ce sont enfin les phénomènes congestifs du visage, des conjonctives et les crises nitritoïdes secondaires des deuxième et troisième jours.

Cette liste, un peu longue, des signes précurseurs de l'intolérance est évidemment précieuse et peut permettre d'éviter bien des mécomptes à la salvarsanothérapie. Mais elle peut aussi avoir un autre résultat : celui d'effrayer, et à juste titre, le praticien et de le faire renoncer à l'emploi des sels d'Ehrlich.

Il ne faut cependant rien exagérer ; il y a des intolérants absolus, c'est certain, auxquels on ne peut même pas injecter 0 gr. 10 ; ils sont heureusement très rares, dans une proportion de 3 à 4 p. 1000. Il y en a d'autres, intolérants relatifs, qui présentent des réactions anormales dès qu'on atteint certaines doses. Mais la grande majorité sont des tolérants parfaits, en ce sens qu'on peut, à des inter-

valles réguliers, administrer des doses de plus en plus élevées et les réactions, loin d'augmenter parallèlement, présentent au contraire une diminution progressive.

« Je ne considère, dit Milian, comme tolérants parfaits que les malades pouvant supporter 0,60 de 606 ou 0,90 de néosalvarsan, sans éprouver le moindre petit malaise. » Mais qu'entend Milian par « petits malaises » ? Sont-ce la fièvre, les nausées, la diarrhée ? A ce compte, presque tous seront des intolérants car ce sont-là des réactions habituelles qui se retrouvent après n'importe quelle injection intra-veineuse, fût-ce de simple sérum ! D'autre part, comment expliquer, par exemple, qu'une injection de 0,60 provoque une réaction un peu vive, alors qu'une suivante de 0,90 sera parfaitement tolérée ? Il est évidemment facile de répondre qu'il se produit une accoutumance au médicament ; mais alors à quoi bon rechercher et étudier tous les signes possibles d'intolérance, si, par le fait de cette mithridatisation de l'organisme, il n'est plus utile de diminuer les doses ultérieures ?

En réalité, le problème est complexe : d'autres facteurs interviennent certainement dans la genèse de ces réactions. Nous avons déjà vu le rôle indéniable de l'état antérieur du sujet ; il faut tenir compte aussi de la réaction du virus syphilitique, ne pas négliger non plus les conditions d'hygiène, de surmenage, essentiellement variables au cours des injections successives et qui peuvent, en troublant momentanément le fonctionnement des organes éliminateurs, faire croire à une intolérance relative, alors qu'il s'agit en réalité d'un état de sub-intoxication, par suite de l'élimination défectueuse de la substance toxique. Enfin, il reste, en dernier lieu, à incriminer la toxicité propre du

médicament. C'est pourquoi, avant de conclure, nous allons passer en revue ces différents facteurs.

*
* * *

ROLE DU VIRUS SYPHILITIQUE : RÉACTION DE HERXHEIMER.

— C'est en 1892 que, pour la première fois, Jarisch appela l'attention des syphiligraphes sur les phénomènes suivants qu'Herxheimer, en 1902, décrivit plus complètement : Quinze ou vingt-quatre heures après une injection mercurielle faite à un syphilitique au début de la période secondaire, l'exanthème devient plus apparent, les taches augmentent de nombre, grossissent, deviennent papuleuses et d'un rouge éclatant; en même temps, la fièvre peut survenir et dépasser 38°. Les ganglions eux-mêmes deviennent souvent plus volumineux, la céphalée plus vive. Cette réaction n'est pas très durable : en trente-six ou quarante-huit heures, tous ces phénomènes diminuent, puis disparaissent complètement.

Herxheimer observa cette réaction exclusivement après la première dose de mercure, jamais plus tard, même lorsqu'il augmentait l'intensité du traitement. Il n'observa jamais cette réaction en dehors des cas de syphilis généralisée secondaire. Il ne vit jamais réagir les syphilides localisées, primaires ou secondaires.

Il s'agit là, en somme, d'une réaction de foyer analogue à la réaction produite au niveau des foyers tuberculeux par les injections de tuberculine. Elle dépend de la dose de l'agent antisypilitique puisqu'elle résulte directement de l'action de cet agent sur les parasites et les lésions qu'ils ont provoquées.

Cette réaction est devenue beaucoup plus fréquente

depuis l'emploi du salvarsan. Le néosalvarsan n'est pas à l'abri non plus de cet inconvénient ; tous les syphiligraphes s'accordent sur ce point ; nous-mêmes avons assez souvent constaté cette réaction. On a été plus loin : certains auteurs, Ehrlich, Gennerich, Wechselsmann, Leredde ont voulu expliquer de cette façon les accidents graves qui surviennent quelques jours après l'injection. D'après eux, la réaction de Herxheimer peut se produire plus ou moins violente au niveau de tout foyer de syphilis. Les accidents qui la traduisent sont le plus souvent bénins, spontanément et rapidement curables, mais on conçoit qu'elle puisse déterminer lorsqu'elle se produit au niveau d'un foyer méningé ou encéphalique des accidents très graves, entraînant souvent la mort. Et ainsi on explique, par la destruction des spirochètes et la mise en liberté de leurs toxines, non seulement la fièvre, mais encore les modifications sérologiques, la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien, l'œdème cérébral, c'est-à-dire l'apoplexie séreuse et toutes ses conséquences : paralysie, coma et mort.

En vérité, est-il logique de réunir sous la même dénomination un phénomène réactionnel cutané qui se produit vingt-quatre ou trente-six heures après l'injection et des phénomènes viscéraux qui se produisent seulement quatre à cinq jours plus tard ? Ce n'est pas l'avis de Milian, d'Emery et de Ravaut. Remarquons d'abord que les accidents mortels que nous avons relatés ci-dessus se sont surtout produits, non pas après la première injection, mais après la troisième ou la quatrième, ce qui est plutôt le fait d'une intoxication que d'une réaction d'Herxheimer.

D'autre part, Emery a montré : 1° que ces phénomènes se sont produits chez des malades traités par l'arsénobenzol

pour des affections autres que la syphilis ; 2° que les symptômes constatés en pareils cas sont exactement ceux que présentent les animaux traités expérimentalement par les sels d'Ehrlich. On peut admettre, avec Ravaut, qu'un organe lésé a une capacité, une tolérance moins grande pour le médicament. C'est ainsi que le rein syphilitique réagit sous l'influence d'une dose trop forte par une poussée d'albumine et une série d'autres symptômes. De même, le système nerveux malade réagit par de la céphalée, de la fièvre, une augmentation de la lymphocytose et de l'albumine du liquide céphalo-rachidien ; chez le tabétique, par une exagération des symptômes ; chez le paralytique général par une poussée d'idées délirantes. Ces réactions sont individuelles ; ce ne sont pas des réactions de Herxheimer, car on les évite par des doses moins fortes, mais des réactions d'intolérance qui ne se reproduisent plus si l'on diminue ou tout au moins si l'on n'augmente pas brutalement les doses.

Pratiquement, la chose a une grande importance : car si on admet qu'un accident plus ou moins grave est le fait d'une réaction d'Herxheimer, d'un « phénomène de réchauffement », eut dit Emery, c'est avec une dose ultérieure plus forte que l'on en aura raison. Au contraire, si au niveau de l'organe déjà atteint, en état de moindre résistance, le médicament est venu déterminer une véritable intoxication locale avec inflammation et œdème, il faut alors administrer une dose égale ou même inférieure.

Avec le néosalvarsan, nous avons observé assez souvent la réaction d'Herxheimer cutanée. Avec la technique que nous préconisons, nous n'avons jamais eu d'accident grave à déplorer : la fièvre, la céphalée, la réaction gastro-intes-

tinale ne sauraient être considérées comme une réaction d'Herxheimer ; elles se montrent aussi bien chez des malades au début de la période primaire que chez des secondaires avérés. Dans la syphilis nerveuse, soit secondaire, soit tertiaire, il convient de s'inspirer des idées de Ravaut et d'agir avec prudence dans l'administration du médicament, faute de quoi on s'expose à avoir de sérieux mécomptes, soit par réaction d'Herxheimer, soit, ce qui est plus probable, par une véritable intoxication locale avec réaction inflammatoire.

*
* *

LES NEURO-RÉCIDIVES. — Il est toute une série d'accidents déjà observés avec le 606 et qu'on retrouve avec le néosalvarsan : ce sont les neuro-récidives.

On désigne sous ce nom des accidents nerveux précoces ou tardifs apparaissant plus ou moins longtemps après le traitement arsenical. Les auteurs français, les premiers, Sicard, Ravaut, Bayet, Desneux, ont bien montré que ces accidents ont une origine plus méningée que véritablement nerveuse ; « ce sont plutôt des méningo-rechutes et même de fausses méningo-rechutes, c'est-à-dire que la rechute ne se fait pas sur des méninges jusqu'alors saines, mais n'est que le réveil d'une méningite syphilitique préexistante ». C'est un réchauffement (Emery).

Au point de vue clinique, il y a lieu de distinguer des accidents précoces et tardifs :

Accidents précoces. — On désigne ainsi les troubles nerveux qui surviennent quelques heures ou quelques jours après l'injection : céphalée, vertiges, vomissements, fièvre,

frissons, crises épileptiformes ou apoplectiformes. D'habitude peu intenses, ces troubles constituent le « méningo-tropisme d'alarme », de Sicard ; d'autres fois, plus graves, ils aboutissent au coma et à la mort en quelques heures, en trois ou quatre jours au plus.

Accidents tardifs. — Ce sont les véritables méningo-neuro-rechutes, survenant au bout de deux ou trois mois, plus rarement après deux ou trois semaines. Le plus souvent, après quelques prodromes : céphalée, insomnie, abattement, on voit s'installer une paralysie ordinairement unique, intéressant de préférence l'auditif, l'optique, parfois le moteur oculaire ou le facial. Du côté de l'ouïe, on aura de la surdité, des vertiges, suivant que la branche cochléaire ou vestibulaire aura été frappée. Du côté de l'œil : névrite optique, neuro-rétinite, névrite avec stase de la papille. Les troubles subjectifs ne sont pas toujours en rapport avec l'intensité des lésions. Ces névrites sont habituellement unilatérales. On a signalé, mais après le 606, une paralysie des membres inférieurs, une hémiplégie, une névralgie intercostale, un zona. Dans les cas graves, la réaction méningée se traduit par de la céphalée, des vomissements, des convulsions, un état de torpeur, bref par un véritable trépied méningitique qui aboutit bientôt au coma et à la mort. Le plus souvent, il est vrai, cette réaction est si minime qu'elle paraît absente, mais en cherchant bien il est possible de déceler un syndrome méningé fruste : déficit intellectuel, troubles de la sensibilité et des réflexes, légère raideur de la nuque ou ébauche de Kernig. Dans tous ces cas, la réaction méningée s'accuse franchement à la ponction lombaire par de l'hy-

pertension, une réaction cytologique intense à type mononucléaire (jusqu'à 2.000 leucocytes par millimètre cube. Assmann), hyperalbuminose, réaction de Wassermann positive. Même en l'absence de tout signe clinique on a décrit des méningo-rechutes histologiques que traduisaient seules les modifications du liquide céphalo-rachidien (Sicard, Ravaut).

Au point de vue anatomo-pathologique, il y a dans les cas récents une congestion intense du cerveau et des méninges ; dans les morts tardives, ce sont des lésions de méningites, leptoméningites surtout, avec participation des couches voisines de l'encéphale. Ces lésions se rapprochent beaucoup des lésions syphilitiques ; dans quelques cas on y a même trouvé le tréponème.

Etude étiologique. — Ces accidents neuro-méningés ne frappent jamais les malades traités au début de leur chancre et sont exceptionnels dans la syphilis tertiaire et les affections parasymphilitiques. Ce sont des accidents de la période secondaire, apparaissant de préférence entre la huitième et la onzième semaine après le traitement. Ces accidents sont heureusement peu fréquents, ils paraissent exister dans une proportion de 1 % (salvarsan et néosalvarsan).

Etude pathogénique. — Il est utile, à propos du néosalvarsan, de soulever cette question déjà tant de fois abordée à propos du salvarsan. Le nouveau médicament partage, mais dans une bien moindre proportion, les inconvénients du 606. Cette étude sera donc intéressante si elle nous permet d'arriver à une thérapeutique rationnelle grâce à

laquelle il sera possible de les éviter ou tout au moins de les réduire le plus possible. Trois théories essayent d'expliquer la production des neuro-récidives ; elles incriminent successivement la toxicité du médicament, l'action de la syphilis et enfin l'action combinée de la syphilis et du médicament.

Théorie toxique. — Sans qu'il soit besoin d'admettre des fautes de technique, il est probable que le médicament a une action toxique propre. Le néosalvarsan, malgré sa moindre toxicité, n'échappe pas à cette critique. Mais si l'intoxication n'apparaît pas, ou du moins est habituellement réduite à quelques signes fugaces, c'est que grâce au bon fonctionnement des organes éliminateurs, grâce aussi à la solubilité parfaite du produit, l'organisme arrive à s'en débarrasser rapidement. Il est infiniment probable que les accidents immédiats consécutifs aux injections ne font que traduire la réaction de l'organisme vis-à-vis de l'intoxication. Mais il faut avouer qu'il est beaucoup plus difficile d'expliquer ainsi les accidents tardifs qui apparaissent deux ou trois mois plus tard, et qui, loin de contre-indiquer la continuation du traitement, disparaissent au contraire avec de nouvelles injections.

Action de la syphilis. — Plusieurs arguments militent en faveur de cette théorie : c'est d'abord la constatation d'accidents analogues au cours du traitement mercuriel, faits depuis longtemps signalés par Thulmann et Benario ; il est également indubitable qu'il existe des formes de syphilis à prédilection marquée pour le système nerveux : ce sont les syphilis à virus nerveux de Fournier. D'autre

part, on ne peut s'empêcher de constater l'identité clinique qu'il y a le plus souvent entre les neuro-récidives et les manifestations nerveuses de la syphilis. Cette similitude se retrouve encore sur le terrain de l'étiologie et de l'histologie : même prédilection pour le début de la période secondaire, même type histologique dans les manifestations vasculo-cérébrales ; et enfin, preuve également décisive, efficacité du traitement antisypilitique, soit mercuriel, soit par l'arsénobenzol.

Action combinée de la syphilis et du médicament. — Le virus syphilitique joue donc un rôle certain dans la genèse de ces accidents, mais faut-il exclure l'action du médicament ? Ce serait peu rationnel, car les statistiques de Ravaut, Bayet, Renaut ont bien montré que les accidents neuro-méningés sont plus fréquents et s'observent à des périodes plus précoces chez les syphilitiques traités par les sels d'Ehrlich. Le médicament paraît donc participer avec la syphilis à la production des neuro-récidives.

On a d'abord invoqué une méningite syphilitique développée grâce à une action traumatique exercée par l'arsénobenzol sur les méninges.

Mais, depuis les travaux de Wechselsmann, qui montra que les altérations du liquide céphalo-rachidien pouvaient apparaître d'une manière très précoce aussitôt après l'apparition de la roséole, depuis ceux de Ravaut qui a montré l'existence de méningites latentes, cliniquement inexistantes, on peut, et à bon droit, penser que les accidents neuro-méningés de la salvarsanothérapie ne sont que la manifestation clinique d'une méningite latente qui reçoit un coup de fouet sous l'influence du médicament.

Sous l'influence des premières injections, et surtout si elles sont faites à doses massives d'emblée, il se produit une destruction des spirochètes déjà disséminés dans l'organisme, mais destruction incomplète, car ceux qui sont déjà cantonnés au niveau des méninges sont difficilement atteints par l'arsenic et subissent mal son action destructrice. Bien plus, le médicament, substance déjà toxique pour la cellule normale, va provoquer une réaction encore plus vive au niveau des lésions neuro-méningées et là où il ne sera pas assez abondant pour exercer son action stérilisante, il le sera assez pour provoquer une réaction d'inflammation et d'œdème qui, jouant le rôle d'une véritable barrière histologique, isolera au sein des tissus des amas de tréponèmes encore virulents. Ceux-ci, peu touchés, vont petit à petit repulluler et se disséminer dans l'organisme : c'est ainsi, qu'outre des phénomènes méningés qui constituent la neuro-récidive, on pourra dans certains cas avoir une nouvelle roséole, car ce foyer isolé s'est comporté comme un nouveau chancre, mais un chancre endogène, d'où l'infection s'est de nouveau disséminée dans l'organisme avec d'autant plus de facilité que sous l'influence des premières injections il y avait eu une destruction complète des spirochètes et disparition de la réaction d'immunité.

Et ceci est gros de conséquences thérapeutiques, car si l'on n'admet plus qu'il s'agisse de phénomènes toxiques, il ne faut pas renoncer à continuer le traitement, bien au contraire. Mais il faut, toutefois, administrer le médicament en s'inspirant des données précédentes : pas de doses brutales d'emblée, surtout chez les syphilitiques dont le système neuro-méningé est déjà touché, et par la ponction

rachidienne nous avons le moyen de déceler ces méningites latentes. Il faut, d'autre part, répéter en série les injections pour que l'arsenic ait le temps de pénétrer petit à petit au contact des lésions et d'y exercer son action stérilisante.

En résumé, doses moyennes et répétées ; et le néosalvarsan nous semble être pour cela le médicament de choix, et la technique des injections en solution concentrée, à doses progressives et espacées, nous paraît la meilleure. Il est certain que les neuro-récidives sont infiniment moins fréquentes avec le néosalvarsan qu'avec le 606 ; peut-être le doit-il à sa grande solubilité qui lui permet d'arriver en plus grande quantité sur les centres nerveux et de les stériliser plus complètement d'emblée. D'autre part, Ravaut depuis qu'il emploie cette méthode n'a jamais observé d'accident nerveux grave se traduisant extérieurement par une paralysie d'un nerf ; nous-mêmes, n'en avons point enregistré.

*
* * *

TOXICITÉ DU MÉDICAMENT. — Ainsi que nous l'avons vu plus haut, le néosalvarsan est une substance peu toxique. L'expérimentation, du moins, le place à cet égard bien en avant du salvarsan. Outre les expériences d'Ehrlich lui-même qui injecte à un lapin 0 gr. 30 par kilogr., dose qui correspond à 18 gr. pour un homme de 60 kilogr., n'avons-nous pas sous les yeux les résultats des premiers essais de Schreiberg qui injectait impunément en huit jours jusqu'à 6 gr. du médicament ?

On peut même dire que ce sont les premiers expérimentateurs qui ont été cause des mécomptes thérapeutiques observés dès le début de l'emploi du néosalvarsan : les

accidents graves et mortels que l'on eut à déplorer sont presque tous dus à l'usage de doses trop fortes et trop répétées. Le néosalvarsan, si parfaite que soit la technique suivie, n'en reste pas moins une substance toxique en elle-même et il paraît logique d'attribuer à cette toxicité la plupart des accidents consécutifs. Cette toxicité est évidemment conditionnée par de nombreux éléments et c'est là précisément qu'est le point délicat de la question, car si parmi ces éléments il en est quelques-uns qui nous sont très bien connus, il en est d'autres que nous ignorons complètement et que nous ne soupçonnons même pas.

Il semble y avoir une toxicité toute spéciale, bien particulière du salvarsan et du néosalvarsan : il suffit, pour s'en convaincre, d'examiner les observations de cas mortels relatés plus haut ; dans la plupart on a recherché et on a cru trouver une cause suffisante pour expliquer l'issue fatale. On a d'abord invoqué des insuffisances d'organes : insuffisance fonctionnelle du rein chez la femme enceinte de Bar, insuffisance hépatique d'origine alcoolique chez le malade de G. Lévy, déchéance organique et albuminurie chez le premier malade de Darier. On a également incriminé les doses trop élevées ou trop répétées de Bar, de Wolf, de Darier.

Ces éléments ont chacun une très grande importance, nous l'avons déjà suffisamment démontré ; mais il faut y ajouter l'action toxique propre du médicament : le malade de Moreau ne présentait aucune tare organique et reçut des doses modérées de néosalvarsan et suffisamment espacées. Le tabétique de Descos reçut 3 injections de 914, mais espacées de huit jours, et à la dose de 0 gr. 30 seulement. Le malade de Nordman est mort quatre heures après

une seule injection de 0 gr. 45 ; ce dernier cas est peut-être moins probant que les deux précédents, car étant donnée la soudaineté des accidents on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une réaction de Herxheimer ou de simples phénomènes congestifs à la faveur de troubles circulatoires latents.

En tous cas, cette action toxique est indéniable ; comment expliquer qu'elle se déclare aussi brutalement parfois ? L'arsénobenzol, 606 ou 914, se fixe électivement sur le tissu nerveux et la quantité de ce corps retenue par chaque individu est essentiellement variable ; la résistance cellulaire et la puissance cellulaire varient aussi avec chacun. A côté de cette action neurotrope il faut aussi faire intervenir le pouvoir congestionnant du médicament ; ce qui frappe, en effet, aux autopsies, c'est la congestion intense avec petits foyers hémorragiques dans tous les organes : cerveau, foie, rate, rein et poumons. Le cas de Moreau est un bel exemple de cette action congestionnante.

Enfin, il convient de remarquer la périodicité des accidents mortels : Darier a eu ses deux accidents en huit jours ; les 8 cas de mort qu'il a recueillis se sont produits en trois ou quatre mois ; les 3 cas rapportés par Descos, Moreau et Nordman se sont produits dans l'espace de quinze jours. On peut donc se demander si, à certaines époques, il n'y a pas eu altération du médicament dans certains groupes d'ampoules.

Quoi qu'il en soit, les faits acquis demeurent et sont déjà suffisants pour nous servir de guides précieux dans l'administration du médicament :

Tenir compte, tout d'abord, de l'état antérieur du sujet,

rechercher les tares pathologiques apparentes et latentes, surtout celles qui intéressent les organes éliminateurs.

Apprécier le degré de virulence de la syphilis et surtout ses localisations possibles sur le système nerveux. Se méfier de la syphilis cérébrale et médullaire.

Puis, avec une technique parfaitement correcte, pratiquer des injections à doses faibles ou moyennes pour commencer et les séparer par un intervalle de six à huit jours au moins.

Enfin, poursuivre le traitement en série pendant un temps suffisant pour éviter les neuro-récidives.

CHAPITRE V

Les Résultats thérapeutiques

L'effet curatif du médicament doit être étudié à un double point de vue, suivant que l'on envisage l'action locale sur les lésions ou bien l'action générale sur la syphilis elle-même. D'autre part, il est indispensable d'établir une distinction entre les diverses périodes de la maladie ; nous lui considérerons deux stades réguliers : 1° un stade d'invasion ; 2° un stade de généralisation, auquel on peut ajouter un stade inconstant, celui des affections dites parasymphilitiques.

*
* * *

STADE D'INVASION. — Ce stade débute avec l'apparition du chancre et cesse le jour où se produit la dissémination dans l'organisme du virus syphilitique, dissémination qui se traduit essentiellement par la réaction de Wassermann devenue positive et dont les manifestations cliniques sont surtout constituées par des éruptions cutanées et muqueuses.

Le néosalvarsan amène rapidement la cicatrisation du chancre :

OBSERVATION I

M... Pierre, 20 ans.

Entré le 29 mai pour chancre syphilitique du sillon balano-préputial ; pas d'accidents secondaires. Le chancre ne date que de dix jours.

1^{er} juin. — 0,45 de néo. Quelques coliques, diarrhée les jours suivants ; léger malaise pendant 48 heures. Température 38 le soir de l'injection.

11 juin. — Le chancre est en voie de cicatrisation, mais présente encore une très petite surface ulcérée.

0,60 de néo : céphalée légère dans l'après-midi ; pas de fièvre.

18 juin. — Le chancre est complètement cicatrisé. L'adénopathie est encore nettement perceptible.

0,75, injection très bien supportée.

25 juin. — 0,75. Le malade sort le lendemain complètement guéri de son chancre ; il n'est jamais revenu depuis dans le service.

OBSERVATION II

B... Louis, 24 ans.

Entre pour phimosis. Sous le phimosis, à la palpation, induration manifeste, lymphite légère, pléiade ganglionnaire inguinale, ganglions durs roulant sous le doigt.

6 juillet. — 0,45. Pas d'accidents dans la journée. Légère céphalée nocturne.

7 juillet. — Incision du phimosis : à la face droite du gland existe une légère ulcération punctiforme à base ulcérée.

13 juillet. — 0,75. A la suite, température 38,7, céphalée très vive, perte d'appétit, douleurs articulaires, constriction précordiale et angoisse, mais pas de phénomènes gastro-intestinaux.

24 juillet. — Le chancre est complètement cicatrisé. Les ganglions ont presque complètement disparu.

0,75. Sans réactions cette fois.

6 août. — 0,75. Le malade part le lendemain.

Remarquons que la seconde injection a été faite à la dose de 0,75 ; c'est peut-être à cette trop forte dose qu'il faut attribuer les réactions consécutives.

OBSERVATION III

B... André, 21 ans.

Entre pour chancre syphilitique double du gland et du fourreau ; adénopathie inguinale.

25 mai. — 0,45. Température 38. Céphalée nocturne.

30 mai. — Le chancre est à peu près cicatrisé.

0,60. Légère céphalée. Huit jours après, complète cicatrisation du chancre, disparition de l'adénopathie.

4 juin. — 0,75. Céphalée nocturne.

11 juin. — 0,90. Quelques vomissements dans l'après-midi. Céphalée. Température 38,5.

OBSERVATION IV

B... Antoine, 20 ans.

Entre pour chancre syphilitique du sillon balano-préputial.

21 juin. — 0,45. Céphalée, douleurs articulaires, fièvre 38,5 et 37,8 le lendemain matin.

26 juin. — 0,60. Céphalée, légère hyperthermie.

3 juillet. — 0,75. Pas de réactions. Le malade sort le lendemain ; le chancre est cicatrisé, laissant une trace légère et un peu d'induration. Les accidents secondaires n'ont pas paru.

Le néosalvarsan exerce donc une action très efficace sur le chancre dont il amène la cicatrisation beaucoup plus rapidement que le mercure. Il faut en moyenne deux injections pour avoir un résultat complet : la modification de la lésion ne débute guère qu'au bout de cinq à six jours. En trois semaines, c'est-à-dire après 3 injections, la cicatrisation est définitive.

L'adénopathie satellite diminue plus lentement ; parfois elle persiste encore assez nettement après une série de 4 injections. Le plus souvent elle disparaît complètement après la troisième injection.

Le siège du chancre ne paraît pas influencer sensiblement l'activité du médicament : un syphilome de la lèvre inférieure disparut presque complètement après 2 injections de 0,25 à 0,45. Un chancre de l'amygdale a été presque complètement cicatrisé après une injection de 0,45. (Spillmann.)

Le néosalvarsan ne nous paraît pas avoir cependant à ce point de vue la même efficacité que le Salvarsan. Généralement, après une injection de 0 gr. 30 de 606, le chancre syphilitique est presque complètement cicatrisé.

Le chancre, une fois disparu, le virus syphilitique est-il

définitivement détruit et le malade est-il à l'abri des accidents ultérieurs de la maladie, en un mot, la *sterilisatio magna* est-elle réalisée ? Il est certain que si la salvarsanothérapie peut réaliser la stérilisation de l'organisme, elle le fera bien plus facilement à la période d'invasion, qu'à celle de généralisation, dans laquelle les modifications de l'organisme sont déjà profondes et se sont produites au niveau des tissus dont elles ont transformé les éléments et au sein des milieux dont elles ont changé les réactions. C'est donc après le traitement du chancre qu'il convient de rechercher le critérium de cette guérison. Ce dernier est variable suivant les auteurs qui recherchent habituellement la constatation d'un des trois faits suivants : 1° absence d'accidents ; 2° modifications des réactions sérologiques ; 3° possibilité d'une réinfection.

Dans la plupart des cas, malheureusement, des accidents ultérieurs se produisent malgré la salvarsanothérapie pratiquée dès l'apparition du chancre. Nous avons vu beaucoup de malades qui, malgré une série d'injections, sont revenus quelques mois après, avec une éruption secondaire en pleine activité. Il semble qu'alors il y ait eu un simple retard dans l'apparition de ces accidents ; ce fait paraît même plus fréquent avec le 606 qu'avec le néosalvarsan. D'autre part, il serait imprudent de se baser sur la non-apparition des accidents secondaires pour affirmer la guérison certaine, car depuis longtemps on connaît des formes de syphilis qui, après être restées muettes pendant plusieurs années, se révèlent par des lésions tertiaires graves ou des accidents de parasymphilis.

Les modifications de la réaction de Wassermann, devenue négative après le traitement et redevenue positive au mo-

ment de la réinfection, ne constituent pas non plus un signe de guérison. La réaction de Wassermann positive est un bon signe d'infection syphilitique, mais elle peut se trouver telle dans un certain nombre de cas en dehors de la syphilis.

Bien plus, de son absence, il ne faut pas conclure à la disparition de l'infection : Milian, Gastou, Emery et Bourdier ont montré que le séro-diagnostic devient parfois négatif alors que la syphilis est en pleine activité, et inversement, qu'on l'obtient parfois positif, alors qu'il n'existe cependant aucun accident. De plus, à côté de la réaction sanguine, il convient de rechercher celle du liquide céphalo-rachidien qui est souvent positive, celle du sang étant négative. En d'autres termes, les résultats obtenus par la méthode de Wassermann sont loin de concorder toujours avec les renseignements cliniques, et il n'est guère possible de l'utiliser pour prouver un état d'immunité qu'il faut nécessairement invoquer pour justifier la réinfection.

Le meilleur signe de guérison réside évidemment dans la constatation d'une réinfection syphilitique. Or, depuis l'apparition des sels d'Ehrlich, on en a publié un peu de tous les côtés. En réalité, si on étudie ces cas d'un peu plus près, on constate que les réinfections véritables sont extrêmement rares et qu'il s'agit dans presque tous les cas de récidives pures et simples, avec accidents chancri-formes.

Les partisans des réinfections se basent : 1° sur l'apparition des accidents secondaires très longtemps après le chancre ; 2° surtout sur la constatation d'un nouveau chancre avec réaction ganglionnaire et roséole consécutive.

Or, bien souvent les accidents secondaires sont retardés : dernièrement, Milian, à la Société de Dermatologie, a publié un cas où la roséole fut retardée de neuf mois par les injections de 606. MM. Nicolas et Moutot ont vu de pareils faits à la clinique de l'Antiquaille.

D'autre part, il y a des lésions syphilitiques chancriformes, simulant facilement un chancre ; ce sont des récidives, non des réinfections.

En France, Thibierge et Ravaut ont publié à ce point de vue des observations très démonstratives : dans les unes, il s'agit de lésions chancriformes avec adénite et nouvelle poussée de roséole, et siégeant dans des régions extra-génitales, comme l'avant-bras, l'amygdale ; dans d'autres, la nouvelle lésion est apparue quelques mois après un traitement par l'arsénobenzol et sans qu'il y ait eu de contact infectant dans l'intervalle.

Le plus souvent, le chancre de réinfection a une forme ethymateuse et fréquemment on voit se développer à son pourtour, au moment où devrait apparaître la roséole et dans les jours qui la précèdent, des papules, analogues aux syphilides papuleuses, qui essaient autour de lui. Ce sont là, bien évidemment, des caractères de syphilides chancriformes plutôt que de chancres syphilitiques véritables.

Enfin, dans ces observations de pseudo-réinfection, on s'aperçoit que la stérilisation aurait souvent été obtenue avec des doses relativement faibles d'arsénobenzol. Ceci est encore très surprenant, car tous les syphiligraphes sont d'avis actuellement qu'il faut des doses progressives et prolongées pour obtenir la stérilisation. Il y a donc eu en réalité une stérilisation incomplète, « *sterilisatio fere magna* », qui a épargné des foyers de spirochètes dont la repullula-

tion tardive a produit non une réinfection, mais une véritable récidue.

Cette stérilisation paraît cependant possible. On a déjà publié un certain nombre de cas de réinfection certaine après un traitement par le néosalvarsan ; récemment, Queyrat a présenté à la Société médicale des Hôpitaux de Paris un sujet soigné dix-huit mois auparavant pour un chancre syphilitique avec Wassermann positif. Il lui fit 4 injections de néosalvarsan à 0 gr. 45, soit 1 gr. 80. La réaction de Wassermann devint négative. Ce même malade revint dix-huit mois plus tard avec un nouveau chancre indiscutable et une efflorescence nette d'accidents secondaires.

On doit donc, chaque fois qu'il est possible, tenter le traitement abortif. Le traitement par l'arsénobenzol constitue un merveilleux traitement d'attaque de la syphilis. Mais, ainsi qu'il a été dit plus haut, ce traitement doit satisfaire à deux conditions essentielles : 1° être initialement peu violent ; 2° être suffisamment prolongé. Une série de 4 injections au moins est donc nécessaire. D'autre part, le traitement doit être tenté le plus tôt possible après l'apparition du chancre. Il est probable que toute tentative de stérilisation après les quinze premiers jours reste infructueuse (Bodin, Queyrat, Milian). Passée cette période, et dès que l'infection est généralisée, la guérison définitive paraît, quelle que soit la médication employée, une exception des plus rares, si elle existe. La syphilis muette n'est pas moins que l'autre une menace pour l'avenir.

Même en observant rigoureusement les principes ci-dessus énumérés, c'est-à-dire en intervenant dès les premiers jours du chancre, on n'est nullement sûr de réaliser la sté-

rilisation de la syphilis. C'est ce que montre la très intéressante observation qu'a bien voulu nous communiquer M. le docteur Moutot.

X..., étudiant en médecine, a un coït infectant le 20 juin 1912. 26 jours après, apparition d'une érosion du sillon balano-préputial (début : le 16 juillet 1912).

18 juillet. — M. le professeur Audry diagnostique un chancre syphilitique et met les tréponèmes en évidence.

19 juillet. — Injection intra-veineuse de 914 = 0 gr. 90. et injection d'huile grise = 0 gr. 07 d'Hg métallique.

26 juillet. — Injection de 914 = 0 gr. 90 et injection d'huile grise = 0 gr. 07 d'Hg.

3 août. — Injection de 914 = 0 gr. 90 et injection d'huile grise = 0,07 d'Hg.

10 août. — Huile grise = 0 gr. 07 d'Hg.

Du 10 août au 1^{er} septembre, 0 gr. 10 de protoiodure par jour.

Vers le 6 septembre, malgré le traitement intensif, apparition d'une roséole qui dure jusqu'au 20 septembre et disparaît grâce à un traitement mercuriel énergique.

*
* *

STADE DE GÉNÉRALISATION. — Dans cette catégorie, nous rangeons les accidents dits secondaires et tertiaires.

Nous préférons adopter une division qui correspond mieux à l'activité thérapeutique du médicament, c'est pourquoi nous divisons ces accidents en deux groupes :

1° Ceux qui guérissent rapidement sous l'influence du médicament, c'est-à-dire : les lésions ulcéreuses et suintantes, les plaques muqueuses, les syphilides ulcéreuses, les gommès ; et les douleurs dont la syphilis est l'origine : céphalée, douleurs ostéocopes.

2° Ceux qui cèdent mal ou lentement à la salvarsanothérapie ; ce sont surtout des accidents secs : adénopathies, lésions psoriasiformes, alopecies et surtout lésions du sys-

tème nerveux central, des nerfs crâniens et des membranes profondes de l'œil.

OBSERVATION V

M... Ernest, 19 ans.

Entré pour roséole et plaques muqueuses.

27 mai. — 0,45 de néo. T. = 37,6 et 37,4 le matin. 3 jours après les plaques muqueuses ont presque complètement disparu.

3 juin. — 0,60. T. = 37,3 et 37.

La roséole disparaît complètement le lendemain de la seconde injection.

10 juin. — 0,75. T. = 37,3 et 36,9.

17 juin. — 0,90. T. = 37,5 et 36,9.

Le malade part, ne présentant plus d'accident.

Cette observation montre bien l'action rapide du néosalvarsan sur les plaques muqueuses : en 1 ou 2 injections, elles disparaissent complètement. L'action sur la roséole, également très efficace, paraît un peu plus lente.

OBSERVATION VI

R... Antoine, 51 ans.

Entre pour syphilides papuleuses de la face.

3 juillet. — 0,45. T. = 38 et 37,7. Quelques frissons, un peu de diarrhée et céphalée.

10 juillet. — 0,75. Pas de température. L'éruption commence à disparaître.

19 juillet. — 0,90.

Le malade sort quelques jours après complètement blanchi.

L'éruption papuleuse a rétrocedé rapidement dans cette observation ; il n'en est pas toujours ainsi : ces éruptions sont parfois rebelles et cèdent difficilement au traitement ; voici deux observations assez démonstratives :

OBSERVATION VII

M... Charles, 27 ans.

Entre pour chancre syphilitique et éruption papulo-squameuse.

13 mai. — 0,45 de néo. Température, 37,6 et 37,1.

21 mai. — 0,60 de néo. — Température, 37,5 et 37,1.

27 mai. — 0,75. — Température, 37 et 36,9.

28 mai. — Le malade quitte le service ; son chancre est complètement cicatrisé, mais il ne semble pas jusqu'ici que les injections aient eu grande action sur l'éruption papulo-squameuse qui persiste encore.

OBSERVATION VIII

T... Edouard, 22 ans.

Entre pour accidents secondaires : éruption papuleuse généralisée et très accentuée ; plaques muqueuses des lèvres et des amygdales ; céphalée ; adénopathie, angine ; W + + +.

14 mai. — 0,45. Légère diarrhée, disparue le lendemain.

22 mai. — 0,75. Pas de réaction.

29 mai. — L'éruption n'a presque pas été modifiée ; par contre, les plaques muqueuses sont en voie de disparition.

0,90. Injection très bien supportée.

3 juin. — L'éruption est encore visible, mais il y a une grosse amélioration ; les plaques muqueuses ont disparu.

0,90 de néo, quelques jours après le malade quitte le service : l'éruption n'est pas encore complètement disparue.

Dans quelques cas, heureusement rares, le 914 paraît n'avoir eu aucune action sur ces formes d'exanthèmes :

OBSERVATION IX

R... Emile, 25 ans.

Entre pour éruption secondaire vésiculo-papuleuse généralisée.

16 juillet. — 0,45.

22 juillet. — 0,75.

27 juillet. — 0,90.

30 juillet. — 0,90.

Malgré ces doses élevées, le malade part le 1^{er} août avec une éruption en pleine activité.

Les lésions humides, suintantes, retirent un grand bénéfice de la salvarsanothérapie : les syphilides mutilantes, phagédéniques, ulcéreuses secondaires, malignes précoces, malignes tardives. Il semble qu'à ce point de vue le salvar-

san aît une activité encore plus grande que le 914 : nous avons vu des malades qui, impatientés par la persistance des accidents et désireux de quitter l'hôpital, ont subi alors 1 ou 2 injections de 606 et sont partis complètement blanchis, alors que les injections ultérieures de 914 n'avaient donné que peu de résultats. Néanmoins, le néosalvarsan, en raison des avantages que nous lui connaissons, n'en reste pas moins un agent thérapeutique précieux, ordinairement plus actif que le mercure ; c'est pourquoi nous continuons à préconiser son emploi chaque fois qu'il y a nécessité d'agir vite sur des lésions éminemment contagieuses et menaçantes.

Les localisations secondaires de la syphilis sur les différents organes sont le plus souvent guéries ou améliorées par le néosalvarsan. Les lésions laryngées se cicatrisent rapidement sous son influence. Parfois même le médicament fait merveille là où le mercure avait été impuissant. Milian rapporte l'observation d'un acteur atteint de lésions laryngées, de syphilides ulcéreuses des lèvres, persistant depuis un an malgré des traitements mercuriels variés, et qui fut guéri par deux injections de néosalvarsan (0,45 et 0,60).

Voici, empruntée à Duhot, une observation d'iritis double qui céda avec une facilité extrême à des doses réduites de 914 :

Homme de 21 ans. — Chancre à la verge, 15 mars 1912. Actuellement : roséole généralisée, début d'iritis double plus accentuée à droite. Pas de traitement.

7 mai. — 0,60 de 914.

15 mai. — 0,60. La congestion et la douleur ont disparu dans l'œil gauche qui était le plus atteint. L'œil droit est plus congestionné.

25 mai. — Tout signe de congestion et toute sensibilité douloureuse ont disparu dans les deux yeux.

Botey, après avoir essayé le néosalvarsan en oto-rhino-laryngologie, conclut que le 914, à poids égal d'arsenic, est aussi efficace que le 606 dans le traitement de la syphilis des premières voies et de l'oreille interne. Le néosalvarsan, comme le 606, ne guérit ou n'améliore que la syphilis récente du labyrinthe. Au bout de trois mois, la surdité syphilitique est incurable.

Les lésions dites tertiaires, les gommes, sont assez rapidement modifiées par le néosalvarsan.

OBSERVATION X

B... Charles, 24 ans.

Syphilis contractée en 1911. Entre pour une gomme fistulisée du menton.

15 mai. — 0,45 de néo. Température, 37,7 et 37,6 le matin.

22 mai. — 0,60 de néo. Température 37 et 36,8.

29 mai. — 0,75. Température 37 et 37. On note à ce jour une amélioration très nette de la lésion ; il ne présente plus qu'une croûte.

5 juin. — 0,75. Le malade sort deux jours après, complètement guéri.

Les gommes ulcérées des jambes, du voile du palais, sont rapidement améliorées, mais un peu moins que dans les cas analogues traités par le 606.

Cependant quand il s'agit de lésions du larynx ou du pharynx avec menace de sténose, l'emploi du néosalvarsan est peut-être encore préférable en raison de la moindre congestion.

Il faut agir très prudemment quand il s'agit de lésions cérébrales ; il est bon de commencer par de très faibles doses, 0,15 ou 0,20, car les phénomènes congestifs consécutifs peuvent causer des perturbations graves dans une circulation cérébrale déjà troublée. L'observation rapportée par Nordman en est un exemple.

D'une façon générale, les lésions du système nerveux central, des nerfs crâniens, se montrent souvent rebelles à l'action du médicament. Emery et Bourdier ont mis en évidence la difficile curabilité des complications oculaires de la syphilis oculaire et nerveuse. Ce n'est plus par jours qu'il faut compter pour attendre la guérison, mais souvent par mois et par années, et encore peut-on se demander si cette guérison est définitive. A ce groupe, on peut rattacher les leucoplasies, les syphilides pigmentaires, les lésions de l'aorte (aortite gommeuse, anévrysme). Les succès sont encore plus incertains et il est bon de faire alterner les séries de néosalvarsan et celles d'injections mercurielles.

*
* * *

LE NÉOSALVARSAN ET L'HEREDO-SYPHILIS. — Les travaux de Dungelmann et de Wedde, en Allemagne, ceux de Bunch, en Angleterre, en France, les publications de Fabre et Bourret, ont montré que dans l'heredo-syphilis, le néosalvarsan donne habituellement d'excellents résultats. Le traitement de la syphilis congénitale peut être réalisé de deux façons : 1) d'une façon curative chez le nouveau-né ; 2) d'une façon préventive chez la femme enceinte.

I. *Chez le nouveau-né.* — A la clinique obstétricale du professeur Fabre, nous avons pu nous rendre compte de l'influence heureuse du médicament.

Il ne saurait être question ici d'injections intra-veineuses ; la voie rectale est peu pratique ; on sait combien il est difficile, la plupart du temps, de faire conserver à un nourrisson un lavement ou même un suppositoire. La voie intra-musculaire est la voie de choix. L'injection est

assez douloureuse, mais moins qu'avec le 606 ; l'induration a disparu complètement au bout de huit jours.

La technique est extrêmement simple ; on se sert d'ampoules contenant 0,15 de néosalvarsan ; on dissout cette quantité dans 3 c/m cubes d'eau distillée, et en injectant 1 c/m cube de la solution, c'est-à-dire une seringue de Pravaz, on fait pénétrer 0 gr. 05 de néosalvarsan. La piqûre est faite assez haut, dans la masse musculaire de la fosse iliaque externe, de manière à être aussi loin que possible des organes essentiels et notamment du sciatique.

Nous empruntons à Fabre les deux observations suivantes (*Lyon Médical*, novembre 1912) :

OBSERVATION I (résumé)

Enfant de 6 mois. — Vu le 18 juillet 1912, présentant un aspect vieillot. athrepsique ; poids : 3.780 gr. ; ses fesses présentent des plaques muqueuses et des cicatrices pigmentaires.

20 juillet. — Injection de 0,05. Aucun incident.

31 juillet. — L'induration au niveau de la piqûre a presque complètement disparu, les lésions cutanées sont cicatrisées, l'état général bien meilleur, l'enfant pèse 4.000 grammes.

OBSERVATION II (résumé)

Enfant L..., né à la clinique, le 2 juin 1912 ; poids à la naissance : 2.730 gr.

Le 15 juillet, l'enfant présente des plaques muqueuses des fesses ; ces lésions disparaissent rapidement après une injection de 0,05 de néosalvarsan :

Le médicament fait rétrocéder très rapidement les lésions syphilitiques en évolution. Les plaques muqueuses, même ulcéreuses et généralisées, se cicatrisent en quelques jours. Le pemphigus syphilitique, forme particulièrement rebelle, guérit infiniment plus vite qu'avec le traitement mercuriel. Plusieurs cas de pseudo-paralyse syphi-

litique de Parrod ont été complètement transformés après une ou deux injections.

L'action du médicament sur l'amélioration de l'état général est plus infidèle, et dans ces conditions il vaut mieux commencer par le traitement mercuriel. Cependant nous avons observé dernièrement à la clinique obstétricale un beau cas d'amélioration indiscutable. Voici cette observation :

L... Louis, 6 mois. — Depuis le 31 août, jusqu'au 29 janvier 1913, la courbe des poids, après avoir augmenté d'une façon insuffisante, a fini par descendre, et le 29 janvier, il y avait une perte quotidienne de 32 grammes.

1^{er} février. — 0,05 de 914. Ascension thermique : 38,5.

5 février. — L'enfant a pris 60 gr.

6 février. — Gain de 20 gr.

10 février. — L'enfant continue à prendre du poids d'une manière progressive.

Le néosalvarsan est un cicatrisant merveilleux ; son activité thérapeutique est chez le nouveau-né à peu près identique à celle du 606 ; ce dernier donne une réaction douloureuse et une induration beaucoup plus marquées qu'avec le 914. L'un et l'autre, malheureusement, n'ont qu'une action assez éphémère sur la syphilis. Aussi, une fois les lésions en évolution disparues, il faut, pour éviter les récurrences et agir sur l'état général, recourir au traitement mercuriel et ioduré.

II. *Chez la femme enceinte.* — La grossesse n'est pas chez la femme une contre-indication à l'emploi du néosalvarsan. Mais, c'est ici souvent qu'il importe de faire un examen complet des organes, surtout du foie et des reins, et d'être prudent dans l'administration des doses.

L'arsénobenzol est surtout indiqué, lorsque la femme, déjà enceinte, contracte la syphilis : il faut alors juguler

l'infection maternelle avant que l'œuf n'ait été trop gravement infecté. De même, l'apparition d'accidents secondaires, la menace d'un avortement chez une syphilitique, justifient l'emploi du médicament. Chez la femme enceinte syphilitique, sans accidents actuels, il vaut mieux recourir au traitement classique par le mercure et l'iodure, qui exposent à des accidents assurément moins graves que ceux qui accompagnent quelquefois les injections d'arsénobenzol.

*
* * *

LE NÉOSALVARSAN ET LES AFFECTIONS PARASYPHILITIQUES.

— Depuis les découvertes d'Ehrlich, salvarsan et néosalvarsan furent un peu partout employés au traitement du tabès et de la paralysie générale. Mais les résultats sont peu concordants : tandis que les uns, comme Leredde, n'en sont plus à compter les cas de guérison de tabès ou de paralysie générale, la plupart des syphiligraphes, moins enthousiastes, réservent encore leur jugement.

Notre désir est avant tout d'être impartial ; or, les merveilleux résultats tels que ceux que publie Leredde, ne laissent pas de nous étonner, alors que nous voyons la plupart des auteurs énumérer leurs insuccès ou parler d'améliorations peu sensibles et passagères. Il est donc encore impossible de conclure, d'autant plus que l'accord est loin d'être fait sur la technique à employer : les uns, voyant avant tout les lésions nerveuses et désireux d'éviter toute réaction grave, préconisent les doses faibles ; les autres, au contraire, pour juguler une syphilis rebelle et détruire des tréponèmes hypervirulents recourent à des doses massives, avec ou sans association du traitement mercuriel et ioduré.

Le salvarsan et le 914 ont été tour à tour employés, mais la préférence a été vite donnée au néosalvarsan, médicament moins toxique.

Néosalvarsan et tabès. — Leredde s'est particulièrement occupé de cette question ; il a publié les résultats des cures entreprises, annonçant dans la majorité des cas des améliorations considérables et même de véritables guérisons cliniques. Nous ne pouvons dans ce travail publier en détail toutes ces observations ; mais, après lecture, et surtout après comparaison avec les publications des différents auteurs, nous sommes obligés de constater que les résultats obtenus ne sont pas en réalité aussi satisfaisants qu'ils le paraissent au premier abord.

Des travaux de Leredde, il ressort qu'il y a sous l'influence du traitement une amélioration parfois notable portant sur les phénomènes objectifs, les douleurs et les troubles dans la sphère vésico-génitale. Leredde parle de « guérison », englobant sous le nom de symptômes résiduels les différents signes qui subsistent au traitement. C'est à tort, selon nous ; comme Joltrain le fait remarquer avec raison, la méningite chronique et la radiculite sont toujours les résidus d'une méningite aiguë ancienne ; de même, lorsqu'on observe une sclérose en plaques ou une syringomyelie, on ne parle pas de « guérison » quand on constate tous les signes de ces affections, alors même que le processus pathogène qui a engendré les lésions est arrêté dans son évolution. Le mot « amélioration » est donc le terme qui convient. Cette action cependant est réelle et mérite d'être étudiée.

Il est essentiel tout d'abord de bien préciser la technique

à adopter ; à ce point de vue, deux écoles sont en présence : tandis que l'une prescrit des doses très réduites pour le traitement des affections parasyphilitiques, l'autre, au contraire, fait dépendre le succès de la cure, de l'énergie du traitement et de sa durée.

Or, depuis les découvertes récentes de Noguchi, mettant en évidence le spirochète dans le cerveau des paralytiques généraux, il paraît logique de considérer également le tabès comme une affection dont le tréponème est probablement encore la cause directe et d'adopter une technique appropriée. Ce n'est pas à dire qu'il faille administrer d'emblée des doses massives ; bien au contraire, il faut tâter la susceptibilité des malades et, se rappelant du pouvoir toxique du médicament vis-à-vis du tissu nerveux malade, ne commencer que par des doses faibles ou moyennes ; mais ce qu'il faut, c'est faire un traitement en série ; rien ne nous paraît plus démonstratif à cet égard que les conclusions de Leredde au sujet des 39 tabétiques qu'il eut à traiter :

Les uns, au nombre de 23, n'ont eu qu'un traitement passager ; 2 ou 3 ont présenté une amélioration très notable ; les 20 autres, ou ont abandonné le traitement, ou n'ont présenté aucune modification.

Les autres, au nombre de 16, ont subi un traitement prolongé, c'est-à-dire 3 ou 4 séries d'injections. Sur ces 16 malades, 14 ont présenté une amélioration considérable, indiscutable, véritable guérison apparente.

Cette amélioration se traduit d'abord dans un certain nombre de cas par la disparition graduelle de la séro-réaction. Dans quelques cas cependant, Leredde en cite deux, la séro-réaction était déjà négative avant tout traite-

ment par le néosalvarsan, mais ces malades avaient subi des traitements mercuriels intensifs réitérés. Nous n'avons pu, malheureusement, relever aucune observation dans laquelle l'examen du liquide rachidien avait été pratiqué au point de vue cytologique et de la séro-réaction. Ces analyses eussent été, à notre avis, un argument des plus sérieux, car nombreux sont les cas où la séro-réaction était devenue négative dans le sang, tandis que celle du liquide céphalo-rachidien n'avait subi aucune modification et coïncidait souvent avec la présence de nombreux éléments cellulaires et une grosse réaction des albumines.

L'action sur les phénomènes subjectifs est encore plus tangible, se traduisant presque toujours par l'atténuation et, dans quelques cas, par la disparition des phénomènes douloureux. Après les injections, il est fréquent d'avoir une exagération des douleurs, exagération passagère du reste, qui va en s'atténuant au fur et à mesure des injections.

L'action sur les phénomènes moteurs est moins manifeste que sur les phénomènes sensitifs, en tous cas moins constante. De même pour les phénomènes bulbaires. L'observation suivante montre bien cette dissociation de l'action du médicament sur les phénomènes sensitifs et moteurs :

OBSERVATION (résumé)

*Due à l'obligeance de M. Ravon, interne à l'hospice
de Villeurbanne*

Femme Tr..., 36 ans.

Tabès diagnostiqué dans le service de M. Courmont, à l'Hôtel-Dieu, en janvier 1913.

Westphal + ; Romberg + ; Argyll + ; incoordination, douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs.

En juillet et août 1913, cette malade a reçu 8 injections de 0,30 de néosalvarsan, intra-musculaires.

Nous avons vu cette malade fin septembre ; les symptômes n'ont subi aucune modification ; mais, diminution, assez sensible des douleurs. Chez cette malade, les injections intra-musculaires étaient à peu près indolores.

Ce qu'il faut donc retenir de ces faits, c'est la possibilité d'une certaine amélioration sous l'influence de la salvarsanothérapie, amélioration qui paraît plus rapide et plus prononcée qu'avec le traitement mercuriel. Les résultats réels ne sont certes pas aussi brillants que le veut Leredde : de ses travaux il faut surtout retenir la nécessité d'un traitement intensif, en série, pour obtenir un résultat appréciable. Nous ajouterons que ce traitement doit être tenté le plus tôt possible, dès le début de l'affection, alors que des scléroses irréparables ne sont point venues troubler d'une façon définitive le fonctionnement des centres. Il est même bon d'y joindre le traitement mixte ioduré-mercuriel, car, comme l'a dit Goubeau, il est probable que ni le mercure seul, ni l'iode seul, ni les sels d'Ehrlich, ne guérissent le tabès, manifestation en apparence tardive de la syphilis, mais dont les origines remontent certainement à la période secondaire insuffisamment traitée. Il est probable aussi que l'on a affaire à des races de tréponèmes particulièrement résistantes, sur lesquelles chaque médicament peut séparément n'avoir que peu ou point d'action, tandis qu'en combinant l'action des trois médicaments on peut dire que leur puissance se trouve, non pas additionnée, mais élevée au carré.

Néosalvarsan et paralysie générale. — Une publication récente de Leredde fait connaître les résultats du traite-

ment de plusieurs cas de paralysie générale par le 914. Il n'enregistre aucun accident grave. Les injections, surtout au début, provoquent souvent des vomissements, des nausées, de la céphalée ; il y a parfois aussi aggravation des troubles psychiques, mais tous ces phénomènes sont temporaires et explicables par l'action de l'agent thérapeutique sur les lésions syphilitiques du cerveau. Chez tous les malades, sauf un atteint d'une forme ancienne, on observe une régression assez nette : la mémoire, l'affection, l'énergie reparaissent ; on observe un véritable réveil cérébral. Il faut un traitement continu, à fortes doses, atteignant ou dépassant la somme de 0,02 par kilogramme, à condition toutefois de commencer par des doses très faibles. Ainsi conduit, et en tenant compte, bien entendu, des contre-indications, le traitement n'amène pas d'aggravations ; il produit une amélioration normale qui peut être très sensible dans les cas récents.

Les résultats obtenus par Leredde sont véritablement impressionnants ; malheureusement tous les auteurs sont loin d'en avoir obtenus d'aussi beaux, et les insuccès sont plus nombreux que les améliorations.

Des travaux récents de Noguchi, de Marinesco et Minea, qui ont constaté la présence de spirochètes dans le cerveau des paralytiques généraux, éclairent cette question d'un jour tout nouveau ; on peut se demander si l'insuffisance de technique n'est pas la cause fondamentale des insuccès. Il est fort possible que l'emploi de doses progressivement élevées et longtemps continuées viennent à bout de « ces spirilles devenus toxo-résistants au cours de leur évolution ». (Marinesco et Minea).

A l'heure actuelle, il est encore impossible de se pronon-

cer ; il faut attendre la sanction d'une plus longue expérience, mais déjà, à la lueur de ces premiers résultats, semble se dissiper le dogme de l'incurabilité de la paralysie générale.

*
* * *

En résumé, le néosalvarsan est surtout indiqué :

1° Pour les porteurs de chancre, surtout au début, dans l'espoir de faire avorter la maladie.

2° A la période secondaire, dans le cas de lésions graves, ulcéreuses, surtout si ces lésions se sont montrées rebelles au mercure ou s'il y a un intérêt social, prophylactique ou même de simples convenances à faire disparaître rapidement ces accidents.

3° A la période tertiaire, dans des conditions analogues, en particulier dans les cas où il importe d'agir rapidement, comme par exemple pour une gomme du voile en imminence de perforation.

4° Dans l'hérédo-syphilis, chez le nouveau-né et chez la femme enceinte.

Dans le tabès et la paralysie générale, les résultats obtenus sont encore trop différents pour que l'on puisse se prononcer sur la valeur du médicament dans ces divers cas.

CHAPITRE VI

Posologie du Néosalvarsan

Cette question de la paralysie est intimement liée à l'étude toxicologique et thérapeutique et il paraît difficile de les en séparer. C'est évidemment le soin d'éviter tout phénomène d'intoxication, d'avoir un minimum de réactions avec un maximum d'effets thérapeutiques qui guide le thérapeute dans le choix judicieux d'une dose.

Dès le début, Schreiberg, partant de ce principe qu'il faut employer, si possible, la plus grande quantité de salvarsan possible, institua des cures de néosalvarsan avec un intervalle d'un jour seulement entre les injections :

1^{er} jour : 0,90.

3^e jour : 1,20.

5^e jour : 1,35.

7^e jour : 1,50.

De façon à injecter chez des hommes robustes une dose de 6 gr. en 7 jours.

Or, les travaux et expériences ultérieures de Duhot, Leredde, Milian, etc., ont montré que cette pratique était dangereuse et inutile : ces doses sont dangereuses, car des expériences malheureuses, dont quelques-unes terminées par la mort, ont montré le danger de ces doses massives ; et

Duhot lui-même, après les avoir d'abord admises, les a dans la suite fortement déconseillées ; elles sont inutiles, d'autre part, car en une série de publications, Emery a montré l'efficacité des doses fractionnelles et répétées.

A l'heure actuelle, tous les syphiligraphes sont d'accord sur les points suivants :

1° Ne pas commencer le traitement par des doses trop fortes : 0,45 est une dose initiale très suffisante et convenant à presque tous les cas.

2° Espacer suffisamment les injections pour éviter toute accumulation d'arsenic dans l'organisme en cas d'insuffisance des émonctoires : un intervalle de six à huit jours est nécessaire entre deux injections.

A la clinique syphiligraphique de l'Antiquaille, les injections sont faites tous les huit jours, à doses régulièrement croissantes :

1^{er} jour : 0,45.

8^e jour : 0,60.

15^e jour : 0,75.

21^e jour : 0,90.

C'est avec cette méthode que nous avons toujours eu les meilleurs résultats, tant au point de vue des réactions que des résultats thérapeutiques. Souvent, avec la dose de 0 gr. 90, on frise l'intolérance ; on peut donc s'en tenir à une injection de 0 gr. 75.

Dans les cas urgents, par exemple menace de perforation du voile, on peut, à la rigueur, diminuer cet intervalle, mais à la condition de bien surveiller l'élimination de l'arsenic. Du reste, il paraît préférable dans ces cas de recourir au salvarsan, doué d'une activité thérapeutique plus grande.

Dans les cas de syphilis cérébrale et médullaire, il convient de réduire ces doses et de commencer par 0 gr. 15 ou 0 gr. 20.

Chez les jeunes enfants, les nouveaux-nés, une dose de 0 gr. 05 est largement suffisante et est très bien tolérée.

*
* * *

NÉOSALVARSAN ET MERCURE. — Lorsque, sous l'influence du 914, le syphilitique a vu se cicatriser son chancre, disparaître sa roséole et ses plaques muqueuses, il est loin d'être guéri définitivement. Mis à part les cas très rares d'avortement de la maladie chez des sujets traités énergiquement quelques jours après le premier accident, l'individu n'en demeure pas moins, au point de vue social surtout, un syphilitique susceptible de représenter, à plus ou moins longue échéance, de nouveaux accidents contagieux. Il est donc indispensable de les soumettre à un traitement continu. Quel sera ce traitement ? Ce ne peut être évidemment l'arsénobenzol, car une telle absorption d'arsenic ne tarderait pas à déterminer des phénomènes d'intoxication plus ou moins graves ; de plus, ce serait pour les malades un assujettissement auquel bien peu se soumettraient. Le mercure reste donc le médicament de choix, soit sous forme d'injections, de frictions, de pilules, ou de sirop de Gibert. Il convient de continuer le traitement mercuriel comme avant la découverte des sels d'Ehrlich, mais il faut vite revenir à l'arsénobenzol dès que de nouveaux accidents surviennent, surtout si ces lésions se sont montrées rebelles au mercure.

Même en l'absence d'accidents, il est bon de faire, au cours de chacune des quatre premières années, deux ou trois séries de néosalvarsan que l'on fait alterner avec le traitement mercuriel et ioduré... (Neisser.)

CONCLUSIONS

I. — Le néosalvarsan est un dérivé neutre du 606 : il doit à cette propriété de ne point nécessiter, comme ce dernier, une neutralisation de la solution à injecter ; il est parfaitement soluble, aussi l'eau distillée en petite quantité suffit.

II. — Les injections concentrées, non hémolysantes, sont parfaitement tolérées ; aussi la technique des injections intra-veineuses concentrées de néosalvarsan, suivant les indications de Ravaut-Duhot, est-elle la méthode de choix. La préparation doit être extemporanée, l'injection immédiate. La dissolution est faite dans 5 à 10 c/m cubes d'eau distillée pour des doses de 0 gr. 45 à 0 gr. 90 de néosalvarsan. L'eau récemment bouillie peut suffire ; il n'est point besoin d'une instrumentation spéciale.

III. — Les injections sont habituellement suivies, surtout la première, d'une faible élévation de température, de céphalée, d'insomnie, plus rarement de diarrhée et de vomissements.

IV. — Ces réactions sont donc insignifiantes, cependant il faut craindre qu'il ne soit possible d'observer aussi avec

les injections concentrées des accidents graves, même mortels, comme ceux que l'on eut à enregistrer parfois avec l'emploi du néosalvarsan en solutions étendues. Dans ces accidents, il y a lieu de tenir compte de facteurs divers :

1° Rôle des doses trop élevées ou insuffisamment espacées ;

2° Rôle des tares apparentes ou latentes des principaux viscères ;

3° Rôle du virus syphilitique et de sa localisation sur certains organes ;

4° Toxicité propre du médicament, qui se révèle parfois soudainement et sans cause apparente.

Pour éviter, ou du moins rendre exceptionnels ces accidents, il convient de recourir aux injections concentrées, faites à des doses faibles au début (0,30 ou 0,45), puis progressives, et espacées par un intervalle de huit jours.

V. — Au point de vue de leur activité, les injections concentrées de néosalvarsan ont une action égale à celle des solutions étendues : c'est-à-dire une grande valeur thérapeutique comme antisiphilitique, un peu moins, semble-t-il, que celles du 606 à dose équivalente.

Les indications se trouvent accrues du fait de cette action, du peu d'intensité des réactions, de l'absence d'accidents ; et le néosalvarsan doit être conseillé (en dehors des contre-indications spéciales à la médication arsenicale) à toutes les périodes de la syphilis, pour des manifestations en évolution.

En conclusion, le néosalvarsan, en injections concentrées, mérite donc de prendre une place prépondérante dans

la thérapeutique antisypilitique, mais il ne doit pas être considéré comme un médicament exclusif de la syphilis, mais comme un traitement d'attaque auquel il convient d'associer le traitement mercuriel et ioduré.

Le président de la thèse,

Signé : J. NICOLAS.

Vu : Le Doyen,

Signé : L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Lyon, le 11 novembre 1913.

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université.

Signé : L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMKVIST. — « Sur l'importance du salv. et du néo dans le trait. de la Syph. » — *Dermatol. Woch.*, n° 2. 1913.
- AZUA. — « Le néo. ; premières impressions cliniques ». — *Revista clin. de Madrid*, 1^{er} et 15 juillet, 1^{er} août 1912.
- BACHSTEZ. — Trait. local de la kératite parenchymateuse par le néo ». — *Wiener Klin. Woch.*, n° 3, 1913.
- BALDOMERO, SOMMER et M. N. GRECO. — « Néo. ». — *Revista Dermatolog.*, n° 24. 1912.
- BALLANGER AND ELDER. — « Salv. et Néo. ; leurs injections intra-veineuses ». — *Ann. of. Surg. Philadelphia*. Nov. 1912.
- BALZER. — « Contribution à l tude des inj. huileuses de Néo. ». — *Bull. Soc. franc. de Derm. et Syph.*, juillet 1912.
- BAR. — « Un cas de mort avec le Néo. ». — *Soc. d'obst. et de gynécologie*, juillet 1912.
- BAYET. — « Inj. de Néo. en Solut. concentrées ». — *Journ. de Brux.*, n° 25. 1913.
- BERNADOT. — « Syph. ; Salv. : Neuror cidive. Néo., intox. grave ». — *Ann. de Derm. et Syph.*, décembre 1912.
- BERNHEIM. — « Expér. provisoires sur le Néo. ». — *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 22. 1912.
- BETTMANN. — « Néo. ». — *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 48, 1912.
- BOTEY. — « Le 914 en Oto-rhino-laryng. ». — *Arch. internat. d'oto-rhino-laryng.*, novembre 1912.
- BROCQ, FERNET, FRANCON. — Stat. de cas de Syph. traités par le Néo. ». — *Bulletin Soc. franc. Derm. et Syph.*, juillet 1912.
- BULLIARD. — « Eryth. scarlatinif. récidivant, consécutif à des inj. de Néo. ». — *Ann. de Derm. et Syph.*, août-sept. 1913.

- BUNCH. — « Syph. infant. congenit., traitée par les inj. I. V. de Néo ». — *P. S. of L. Sect. for th. Stud. of Dis. in chil.*, 22 nov. 1912.
- BUSSE et MÉRIAN. — « Un cas de mort après inj. de néo. ». — *Munch. mediz. Woch.*, 22 octobre 1912.
- CARL. — « Néo. ». *Tunisie médicale*, oct. 1912.
- CARLE. — « Le Néo ». *Lyon Médical*, 20 sept. 1912.
- CASTELLI. — « Sur le Néo ». *Zeitschr. für Chemotherapie*, n° 2, année 1912.
- CASTELLI. — « Sur le Néo ». *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 35. 1912.
- CASTELLI. — « Sur le Néo ». Trait. local chez le lapin de la framboësie généralisée », *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 32, année 1912.
- CURSCHMANN. — « Exp. sur le Néo ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 47, 1912.
- DAHI et WATANABE. — « Sur le Néo ». *Japan. Zeitsch. für Dermatologie*, juin 1912.
- DARIER. — « Deux cas de mort après des inj. de Néo, avec enquête sommaire sur les cas analogues », *Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, nov. 1912.
- DARIER et LIBERT. — « A propos du Néo ». *Bull. Soc. franç. Dermat.*, juillet 1912.
- DREYFUS. — « Néo ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 12, 1913.
- DUHOT. — « Etude prélim. et expérim. sur le Néo ». *Revue Belge d'Urologie*, avril 1912.
- DUHOT. — « Technique et instrum. des infusions de Néo », *Revue Belge d'Urol.*, oct. 1912.
- DUHOT. — « Accidents attribués au Néosalv. », *Revue Belge d'Urol.*, mars 1913.
- DUNZELMANN. — « Salv. et Néo dans la syph. congénit. », 84 *Versamml. deutsch. Naturforsch. und Aerzte, Munschen*, sept. 1912.
- EMERY. — « Quelques appréciat. sur le Néo ». *La Clinique*, 2 août 1912.
- ENGMANN, BUHMAN, GORHAM, DAVIS. — « Le liquide céphalo-rachidien dans 100 cas de syph. Recherche de l'Ars. après inj. I. V. de Néo ». *Journ. of the Amer. medic. Associat.*, 6 sept. 1913.
- ESCANDE. — « Etat méningo-encéphalique au cours d'une Syph. second. traitée par le Néo. ». — *Gazette des hôp.*, janvier 1913.

- FABRE et BOURRET. — « Trait. de l'hérédo-syph. par le 606 et 914 ». — *Lyon Médical*, novembre 1912.
- FABRY. — « Traitement de la Syph, par le Néo. » *Mediz. Klinik*, n° 34, 1912.
- GASTOU. — « A propos des inj. de Néo. (I. V. et surtout. I. Musculaires) ». *Bull. Soc. Franc. Derm.*, juin 1912.
- GASTOU. — « A propos du choix du solvant du Néo. (eau dist. ou eau isotonique). — *Bull. Soc. franc. Der.* juin 1912.
- GASTOU et FERREYROLLES. — « Note préliminaire sur les inj. I. V. d'eau de la Bourboule, seule ou associée au Néo., dans le traitement de la Syph. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, mai 1913.
- GENNERICH. — « Contribution à l'étiol. des neuro-récidives et au trait. par le Néo. ». — *Berliner Klin.*, n° 25, 26, 27. 1912.
- GIBBARD et HARRISON. — « Trait. de la Syph. par le Salv. et le Néo. ». — *Brit. med. journal*, 12 octobre 1912.
- GIBBARD, HARRISON et CANE. — « Salv. et Néo. dans la Syph. ». — *Journal of the Roy. Arm. med. Corps*, n° 8. 1912.
- GOUBEAU. — « Accidents tardifs consécut. à un trait. par le Néo. ; aggravé par des applic. de pâte à l'oxyde de zinc. Mort ». *Bull. Soc. franc. Derm.*, décembre 1912.
- GROLL. — « Réflexions générales à propos du trait. de la Syph. par le Salv. et le Néo. — Guérit-on ? » — *Rev. intern. de méd. et de chir.*, 25 octobre 1913.
- GRUNBERG. — « 8 cas de Syph. traités par le Néo. ». — *Munch. mediz. Woch.*, n° 29. 1912.
- GRUNBERG. — « Contrib. au trait. de la Syph. par le Néo. ». — *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 44. 1912.
- GRUNFELD. — « Sur le Néo. ». *Deutsch. mediz. Woch.*, 20 juin 1912.
- GUTMANN. — « Sur le Néo. ». — *Berl. Klin. Woch.*, n° 31. 1912.
- HEUCK. — « Néo. ». *Th. Monatsh.*, n° 11. 1912.
- HÖHL. — « Act. du Néo. sur les Kéralites parenchym. ». — *Munch. mediz. Woch.*, n° 2. 1913.
- HUDELO, MONTLAUR, BODINEAU. — « Recherches clin. et expériment. sur le Néo. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, juin 1912.
- IVERSEN. — « Le Néo. ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 25. 1912.
- JACQUÉ et SLUYS. — « Notes sur le Néo. ». — *Gazette des Hôp.*, 1^{er} octobre 1912.

- JAMES MAC INTOSCH, PARKER et Paul FIELDS. — « Le Néo. ». — *Th. Lancet*, 13 juillet 1912.
- KALL. — « Expér. avec le Néo. ». — *Munch. mediz. Woch.*, n° 31. 1912.
- KERL. — « Sur le Néo. ». — *Wien. Klin. Woch.*, n° 45. 1912.
- KREFTING. — « Le Néo. est-il un antisymph. aussi bon que le Salv.? » — *Berl. Klin. Woch.*, n° 45, 1912.
- LEREDDE. — « Premières obs. sur le Néo. » — *Journ. des Praticiens*, 6 juillet 1912.
- LEREDDE. — « Infect. intest. avec état typhoïde, consécut. à une injection de Néo. ». — *Bull. Soc. franç. Derm.*, novembre 1912.
- LEREDDE. — « Nouvelle note sur le mécanisme des petits accidents du Salv. et du Néo. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, février 1913.
- LEREDDE. — « Un cas de tabès grave traité par le Néo. ». — *Bull. Soc. franç. Derm.*, juin 1913.
- LEREDDE. — « Premières recherches sur le trait. de la Paralyse générale par le « Néo. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, juillet 1913.
- LEVY-BING. — « Sur la nécessité de l'emploi d'une eau chimiquement pure pour l'emploi des inj. de Néo. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, nov. 1912.
- MAC DONAGH. — « Action du Salv. et du Néo. sur la Wassermanréaction ». — *Brit. med. Journ.*, 1912.
- VON MARSCHALKO. — « Sur le Néo. ». — *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 34. 1912.
- MAYER. — « Modificat. du sérum humain après inj. de Néo. ». — *Berl. Klin. Woch.*, n° 35. 1912.
- MILIAN. — « Le Néo. ». — *Paris Médical*, 1912.
- MILIAN. — « Névrite optique unilatérale en période second. 2 mois et demi après un trait. par le Néo. — Guérison par le Salv. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, juillet 1913.
- MILIAN, GIRAULT, DURET. — Toxicité du Néo. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, mai 1913.
- MISTIAEN. — « Préparation à l'abri de l'air de la Solut. concentrée de Néo., pour inj. I. V. dans la méthode de Duhot ». — *Bruzelles*, 1913.
- MOREAU, DESCOS, NORDMAN. — « 3 cas de mort après injection de Néo. ». — *Presse Méd.*, 4 octobre 1913.

- ORDSTREIL. — « Sur le Néo. ». — *Wien. Klin. Woch.*, n° 26. 1912.
- QUEYRAT et BOUTTIER. — « Act. du Néo sur les accidents Syph., particul. les chancres ». *Soc. méd. des Hôpitaux*, 17 mai 1912.
- RASCH. — « Salv. et Néo. dans la Syph. ». — *Hospitalitid.*, n° 16. 1912.
- RAVAUT. — « Nouveau procédé d'inj. I. V. de Néo. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, fév. 1913.
- RAVAUT. — « Pratique des inj. I. V. de Néo en solut. concentrées ». — *Presse méd.*, mars, avril 1913.
- RAVAUT. — « Suppression du rôle nocif de l'eau par l'emploi de solut. concentrées de Néo. ». — *Presse méd.*, 25 octobre 1913.
- RAVAUT et SCHEIKEVITCH. — « Etudes sur une nouveau procédé d'inj. de Néo. en Solut. concentrées. — Technique et réactions ». — *Ann. de Derm. et Syph.*, avril 1913.
- ROSENMEYER. — « Action locale du Néo. sur l'œil ». — *Munch. mediz. Woch.*, n° 45. 1912.
- ROUVIÈRE. — « Sur l'hépatite consécutive aux inj. d'Arsénobenzol et de Néo. ». — *Ann. de Derm. et Syph.*, août-sept. 1913.
- SCHESTOPAL. — « Un cas de mort après trait. par le Néo. ». — *Thérapeutische Rundschau*, n° 12. 1912.
- SCHREIBERG. — « Le Néo. ». — *Munch. mediz. Woch.*, avril 1912.
- SCHREIBERG. — « Le Néo. ». — *Munch. mediz. Woch.*, mai 1912.
- SCHREIBERG. — « Dosage et administr. du Néo. ». — *Munch. mediz. Woch.*, n° 34. 1912.
- SCHREIBERG. — « Sur l'emploi respect. du 606 et du 914 en inj. ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 36. 1913.
- SIMON. — « Sur les parergies du Néo. ». — *Munch. mediz. Woch.*, n° 43. 1912.
- SPILLMANN et BOULANGIER. — « Résultats thérapeutiques de 100 injections de Néo. ». — *Bull. Soc. franc. Derm.*, juillet 1912.
- STROSCHE. — « Trait. de Syph. par le Néo. ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 40, 1912.
- STÜHMER. — « Obs. clin. sur le Néo. ». — *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 21. 1912.

- STÜHMER. — « Sur le Néo. ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 45. 1912.
- TOUTON. — « Sur l'infusion de Néo. sans réactions ; la suppr. des accidents hydriques et la thérapeut. combinée dans la Syph. ». — *Ann. de Derm. et Syph.*, janvier 1913.
- WAHLE. — « Deux cas d'empoisonnement par le Néo. ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 7. 1913.
- WECHSELMANN. — « Sur le Néo. ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 39, 1912.
- WECHSELMANN. — « Sur l'injection intra-rachidienne de Néo. ». — *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 31. 1912.
- WECHSELMANN. — « Mille inj. de Néo. en inj. sous-cutanées ». — *Munch. mediz. Woch.*, n° 24. 1913.
- WELDE. — « Traitement de la Syph. congénitale par le Néo. ». *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 44. 1912.
- VENNIN. — Le trait. de la Syph. dans l'armée par le Salv. et les Subst. alliées ». — *Communicat. au Congrès de Londres.*, août 1913.
- WOLF et MULZER. — « Sur le trait. de la Syph. par le Néo. ». *Munch. mediz. Woch.*, n° 31. 1912.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
I. — Etude chimique, toxicologique et expérimentale....	10
II. — Les Techniques. La méthode de Ravaut-Duhot....	16
III. — Les Réactions.....	28
IV. — Pathogénie des accidents. — Discussion.....	46
V. — Résultats thérapeutiques.....	72
VI. — Posologie du Néosalvarsan.....	94
Conclusions	98
Bibliographie	101

ANC. IMP. WALTENER & C^{ie}

- 3, RUE STELLA, LYON -

